

39 10

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RÉGNIER JEAN-LUCIEN

Né le 4 juin 1892 à Blanzv-les-Mines (Saône-et-Loire)

MÉTHODES DE MESURE
DE L'ACTIVITÉ
DES
ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

SAINT-DIZIER
ÉTABLISSEMENTS ANDRÉ BRULLIARD

—
1929

Reçu de dépôt Sp. 73

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1929

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

RÉGNIER JEAN-LUCIEN

Né le 4 juin 1892 à Blanzv-les-Mines (Saône-et-Loire)

MÉTHODES DE MESURE
DE L'ACTIVITÉ
DES
ANESTHÉSIIQUES LOCAUX

Président : M. TIFFENEAU, Professeur.

SAINT-DIZIER
ÉTABLISSEMENTS ANDRÉ BRULLIARD

—
1929

I. — PROFESSEURS

Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	CUNÉO.
Physiologie	ROGER.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	Marcel LABBÉ.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	LECÈNE.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	MÉNÉTRIER.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHERY.
Clinique médicale	CARNOT.
	BEZANÇON.
	ACHARD.
	N...
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBoullet.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H.-CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	TEISSIER.
Clinique de la Tuberculose	Léon BERNARD.
Clinique chirurgicale	DELbet.
	HARTMANN.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Professeur sans chaire	BRANCA.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ABRAMI . . . Pathologie médicale.
 ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiâ-
 trie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BASSET . . . Pathologie chirurgicale.
 BAUDOUIN . . . Pathologie médicale.
 BINET Physiologie.
 BLANCHETIÈRE Chimie biologique.
 BROCC Pathologie chirurgicale
 BRULÉ. . . . Pathologie médicale.
 CADENAT. . . . Pathologie chirurgicale
 CHABROL. . . . Pathologie médicale.
 CHIRAY Pathologie médicale.
 CLERC Pathologie médicale.
 DEBRÉ. . . . Hygiène.
 DOGNON Physique.
 DONZELOT . . . Pathologie médicale.
 DUVOIR Médecine légale.
 ECALLE Obstétrique.
 FIESSINGER. . . Pathologie médicale.
 GARNIER. . . . Pathologie expérimentale.
 GATELLIER . . . Pathologie chirurgicale
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HEITZ-BOYER. Urologie.
 HOVELACQUE . Anatomie.

MM.

HUTINEL. . . . Pathologie médicale.
 JOYEUX Parasitologie.
 LABBÉ (Henri). Chimie biologique.
 LARDENNOIS . Pathologie chirurgicale
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEROUX Anatomie pathologique
 LÉVY-SOLAL . . Obstétrique.
 LHERMITTE. . . Pathologie mentale.
 LIAN Pathologie médicale.
 MATHIEU. . . . Pathologie chirurgicale
 MERCIER (F.) . Pharmacologie.
 METZGER. . . . Obstétrique.
 MONDOR Pathologie chirurgicale
 MOURE. Pathologie chirurgicale
 MULON Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique
 OLIVIER Anatomie.
 PHILIBERT . . . Bactériologie.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale
 RICHET Fils . . Physiologie.
 SÉZARY Dermatologie et syphi-
 ligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur). . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. . . Obstétrique.
 VELTER Ophthalmologie.
 VERNE. Histologie.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET. . . . Pharmacologie.
 GUÉNIOT. . . . Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.

MM.

NEVEU-LEMAIRE. Parasitologie.
 RETTERER . . . Histologie.
 ZIMMERN. . . . Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT.

MM.		MM.	
ALGLAVE. . .	Clinique chirurgicale.	LE LORIER . .	Clinique obstétricale.
AUVRAY . . .	Clinique chirurgicale.	LÉRI	Clinique médicale.
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.	MOCQUOT. . .	Clinique chirurgicale.
LAIGNEL-LA-		PROUST . . .	Clinique chirurgicale.
VASTINE . .	Clinique médicale.	SCHWARTZ . .	Clinique chirurgicale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, agrégé. . .	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY.	
CHAILLEY-BERT	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD. . . .	Education physique.
WEILL-HALLÉ	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'École a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MA FEMME

A MA MÈRE

A MON PÈRE CLAUDE RÉGNIER

Pharmacien, ancien interne des Hôpitaux de Paris.

A MON FRÈRE PIERRE RÉGNIER

Docteur en Médecine,
Ancien interne des Hôpitaux de Lyon,
Chef de clinique à la Faculté de Médecine de Lyon.

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RADAIS

Doyen de la Faculté de Pharmacie de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.

En hommage de ma respectueuse reconnaissance.

En témoignage de mon entier dévouement.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR TIFFENEAU

Professeur de Pharmacologie à la Faculté de Médecine de Paris,
Membre de l'Académie de Médecine.

*En hommage de mon respectueux attachement
et de ma reconnaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LENORMANT

Professeur agrégé à la Faculté de Médecine de Paris,
Chirurgien des Hôpitaux de Paris.

En hommage de ma respectueuse et reconnaissante affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR ROUVIÈRE

Professeur d'Anatomie à la Faculté de Médecine de Paris.

En hommage de mon respectueux attachement.

A MES MAÎTRES DANS LES HOPITAUX.

A LA MÉMOIRE DE MONSIEUR LE PROFESSEUR GILBERT.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR LEGUEU.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GOSSET.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ BAUDOUIN.

A MONSIEUR LE DOCTEUR FUNCK BRENTANO.

A MONSIEUR LE DOCTEUR CHEVRIER.

Hommage de reconnaissance.

INTRODUCTION

Dès mon entrée au laboratoire de M. le professeur TIFFENEAU, en 1920, je fus orienté vers l'étude des anesthésiques locaux. Le laboratoire de l'HÔPITAL BOUCICAUT travaillait, à ce moment, à la synthèse d'aminoalcools non benzoylés, et allait bientôt être dirigé vers la préparation de corps encore plus simples, les benzhydrylamines.

Je pris part, au début, à l'effort chimique commun, puis je m'intéressais plus particulièrement à l'étude physiologique des substances anesthésiques. Il était nécessaire, en effet, pour guider le chimiste dans ses recherches synthétiques et trouver les meilleures conditions d'application pratique, de connaître exactement la valeur des corps que l'on voulait substituer à la cocaïne.

Il fallait, en premier lieu, *mesurer la valeur anesthésique* des corps préparés. C'est ce but que j'ai poursuivi, et ce sont les résultats obtenus que j'exposerai ici.

Depuis la découverte de la cocaïne de nombreux travaux ont été effectués sur son activité physiologique. On l'appliqua sur les organismes les plus variés, et sur des organes de toutes sortes. Plus tard, certains de ces travaux servirent de base à des essais de mesure comparative entre l'activité de la cocaïne et celle des corps de synthèse proposés pour la remplacer.

Les auteurs de ces travaux utilisaient, les uns l'*action dépressive générale* qu'exercent sur le protoplasme des êtres monocellulaires les corps étudiés, les autres l'*action dépressive particulière* qu'exercent ces substances sur des organes isolés : muscles, intestin, cœur, d'autres, enfin, utilisaient l'*action anesthésique générale* produite sur de petits animaux : poissons, têtards, grenouilles. Ils étudiaient ainsi des actions bien différentes de l'*action anesthésique locale*. Je n'ai donc pas cru devoir retenir leurs travaux. J'exposerai pourtant, mais brièvement, les méthodes qui en sont dérivées.

Plus intéressantes se montraient les recherches d'autres auteurs qui étudiaient l'action de la cocaïne et des corps voisins sur les éléments nerveux périphériques. De nombreux pharmacologistes, presque tous étrangers, les avaient déjà utilisées pour comparer entre elles les *activités anesthésiques locales* des différents produits. Parmi ces méthodes, les unes utilisaient l'action sur les terminaisons nerveuses de la peau ou des muqueuses, les autres prenaient comme test l'activité directe sur les troncs nerveux. Ces méthodes, que j'exposerai avec détails, avaient donc l'avantage de s'adresser aux éléments mêmes que l'on cherchait à anesthésier dans la pratique. Pourtant

leur technique me parut insuffisante, et je fus amené à mettre au point des techniques nouvelles.

Les anesthésiques locaux agissent différemment selon les régions du corps où ils sont appliqués. Tel corps, très actif sur le nerf, n'aura plus qu'une action faible s'il est appliqué sur les muqueuses. Il est donc impossible d'utiliser une technique isolée. J'ai voulu, pour que mon travail soit complet, étudier, aussi bien que possible, la force anesthésique sur les trois éléments nerveux périphériques : terminaisons nerveuses sensibles, troncs nerveux sensitifs, et aussi troncs nerveux moteurs, bien qu'il ne soit pas absolument indispensable de connaître l'action sur ces derniers.

Après avoir essayé, sans obtenir de résultats satisfaisants, d'utiliser les anesthésies produites sur la pointe de la langue, j'ai mis au point une méthode de mesure des anesthésies produites sur les terminaisons nerveuses de la cornée. Plus tard, avec H. CARDOT, nous avons abordé l'étude de l'action sur les troncs nerveux. Nous avons utilisé pour cela les notions et techniques indiquées par L. LAPICQUE. Nous avons donc suivi, particulièrement par les variations de la *chronaxie*, l'influence des corps étudiés sur l'excitabilité du nerf moteur et du nerf sensitif. Après avoir étudié ainsi l'action sur les fibres motrices et sensibles du sciatique de grenouille, j'ai, avec G. VALETTE, effectué ces mêmes recherches sur le nerf lingual du chien, partie sensitive du réflexe linguo-maxillaire.

Ce sont ces méthodes que j'exposerai ici. Je donnerai en outre, à titre d'applications, un certain nombre de mesures effectuées avec des composés connus ; et je comparerai les valeurs trouvées par ces méthodes avec celles qu'ont obtenues mes devanciers.

Je prie M. le professeur M. TIFFENEAU de recevoir ici l'expression respectueuse de ma reconnaissance pour l'intérêt qu'il a toujours pris à mes recherches, et pour l'appui et les conseils qui m'ont permis de mener à bonne fin ces études.

Je remercie MM. les professeurs CH. RICHTER et H. ROGER de l'hospitalité qu'ils ont bien voulu me donner dans leur laboratoire.

Je prie M. le professeur L. LAPICQUE d'accepter l'assurance de ma respectueuse gratitude pour les précieux conseils qu'il m'a donnés.

Je remercie, affectueusement, M. H. CARDOT, professeur de Physiologie à la Faculté des Sciences de Lyon, pour l'aide que son grand savoir et sa bienveillance m'ont apportée en toutes circonstances. Je le prie de trouver ici l'expression de ma gratitude pour tout ce que je lui dois.

J'ai enfin plaisir à rappeler que ce travail a été effectué pour une grande part au laboratoire de Physiologie de la Faculté de Médecine et au nouvel Institut expérimental de Vaugirard. Je désire que mes camarades, et particulièrement le docteur D. SANTENOISE, professeur agrégé de Physiologie à la Faculté de Médecine de Nancy, trouvent ici l'expression de mon affectueuse sympathie.

CHAPITRE PREMIER

MÉTHODES DE MESURE DE L'ACTIVITÉ DES ANESTHÉSQUES LOCAUX DÉCRITES PAR LES AUTRES AUTEURS

1. — MÉTHODES UTILISANT DES ACTIONS PHARMACOLOGIQUES DIFFÉRENTES DES ACTIONS ANESTHÉSQUES LOCALES.

a) *Action dépressive générale exercée sur le protoplasme.*

L'action élective, que possèdent les anesthésiques locaux sur les éléments nerveux, constitue la propriété la plus connue et la plus intéressante de ces corps. Pourtant, en dehors de cette action, ou plutôt l'englobant, existe une autre propriété bien plus générale des anesthésiques locaux : l'action dépressive qu'ils exercent sur toutes les cellules, nerveuses ou non. Ils paralysent, en effet, avec ou sans excitation préalable, toute cellule mise à leur contact.

Depuis la découverte de la cocaïne, un très grand nombre d'expériences ont été faites à ce sujet. Cellules isolées, organismes vivants de toutes sortes, végétaux ou animaux, ont été mis au contact de solutions de cocaïne. Il était donc tentant d'essayer ainsi les divers anesthésiques locaux pour déterminer leur force différente.

Tous ces phénomènes dépressifs ne sont en définitive que de simples actions toxiques. Certains auteurs, pourtant, n'ont pas hésité, sinon à assimiler, tout au moins à rapprocher toxicité cellulaire et pouvoir anesthésique, et à mettre en parallèle les résultats obtenus sur les êtres monocellulaires et sur les cellules isolées avec les résultats obtenus sur les éléments nerveux.

α) Action dépressive exercée par les anesthésiques locaux sur les êtres monocellulaires. — L'action exercée sur les microbes a été étudiée par divers auteurs. GRASSET (92) étudia l'action de la cocaïne. POUCHET (179) étudia l'action de la stovaine. SEIKO KUBOTA (136) étudia l'action de l'allocaine et JENSEN (116) celle des composés benzyliques. D'après MACHT et SANTINI (174), 1920, l'alcool benzylique, la β eucaine et l'holocaine seraient antiseptiques, la cocaïne et la novocaïne ne le seraient pas.

L'action exercée sur le protoplasme des amibes, des globules blancs, des protozoaires, des spermatozoïdes a été étudiée par V. ADUCCO (3), P. ALBERTONI (6), G. OSTERMANN (193), W. KORENTSCHEWSKY (133), CHAR-

PENTIER (49), G. MANCA (175), E. MAUREL (179), RHODE (218),... etc. Enfin O. GROS (94), L. LAUNOY et PERRIER (159) étudièrent l'action exercée sur les cellules épithéliales ciliées du pharynx de grenouille.

Mais la plupart de ces travaux décrivaient simplement les phénomènes observés. C'est à SCHURMAYER (246), O. GROS (94), RHODE (218) et surtout CARBONARO (39) que l'on doit les premières notions quantitatives permettant de mesurer la force des divers corps étudiés.

SCHURMAYER (246), en 1890, étudia les résistances d'infusoires divers : vorticelles, paramécies, stentors. Il constata que la sensibilité de ces différents organismes n'est pas la même. Les vorticelles succombent, en effet, rapidement à des solutions très diluées, à 1 p. 100.000, les paramécies et les stentors se montrent nettement plus résistantes.

O. GROS (94) en 1910, poursuivant ses études sur les propriétés comparées des anesthésiques locaux et des narcotiques¹, observa l'action d'anesthésiques divers : alypine, cocaïne, eucaïne, novocaïne et stovaine, sur les paramécies. Il constata très rapidement un ralentissement des mouvements, puis bientôt un arrêt. Et, après un certain temps où la forme se maintenait intacte, il vit l'organisme s'enkyster et peu après subir une sorte de décomposition. Ces phénomènes se produisaient plus ou moins rapidement suivant la concentration utilisée et suivant l'anesthésique employé. Il classa ainsi les corps étudiés, reconnaissant à la novocaïne une activité nettement plus faible.

RHODE (218), en 1923, reprit les essais d'O. Gros sur les paramécies. Pour lui l'action des corps anesthésiques est nettement toxique. Bien loin de conclure que les corps très actifs sur les paramécies, comme l'eucaïne, sont de ce fait très intéressants pour l'usage pratique, il pensa, au contraire, qu'ils sont peu propres à l'utilisation sur l'homme.

CARBONARO (39), en 1927, partit de l'idée inverse. Il existe, pour lui, un rapport intime entre l'action anesthésique locale et l'action sur le protoplasma, et afin de mieux comprendre l'action biologique générale exercée sur les terminaisons nerveuses, il essaya la cocaïne et la psicaïne sur les paramécies. Ses expériences furent faites en gouttes pendantes, dans les cellules de verre classiques. Il put donc très facilement suivre au microscope l'action du corps étudié. Il observa, pour la comparaison, le temps nécessaire pour qu'il y ait paralysie avec apparition de forme sphéroïdale à protoplasme granuleux. Il constata une action plus rapide pour la cocaïne.

1. J'ai cru bon, pour chaque travail analysé, de donner non seulement la technique suivie par l'auteur, mais encore d'exposer le but poursuivi et les principaux résultats obtenus. Ces résultats sont, le plus souvent, constitués par des comparaisons d'activité entre différents anesthésiques. Ils font donc partie de notre sujet même. D'autres fois, ces résultats paraissent plus éloignés du sujet. Ce sont des comparaisons entre anesthésiques et narcotiques, des relations entre l'activité des solutions étudiées et leur pH, des études sur la potentialisation produite par addition de sels de potassium, d'adrénaline... etc. J'exposerai aussi ces résultats généraux. Ils permettront de mieux comprendre le mécanisme d'action des corps que nous étudions. Ils aideront ainsi à atteindre le but que l'on doit poursuivre : mieux connaître les anesthésiques locaux pour mieux savoir les préparer et les utiliser.

β) *Action dépressive exercée par les anesthésiques locaux sur la propriété de s'oxyder du protoplasme végétal.* — A côté des travaux de ces auteurs qui observent directement l'action toxique des anesthésiques locaux sur les cellules isolées, il est particulièrement intéressant de placer d'autres essais de CARBONARO (39). Ce savant eut l'idée de suivre l'action dépressive des anesthésiques locaux sur le protoplasme végétal en mesurant, grâce à la teinture de gaïac, la diminution d'oxydation de ce protoplasme. Pour ceci il prépara des morceaux semblables de pomme de terre, taillés au-dessous de la cuticule, et les traita, avec ou sans contact préalable avec une solution anesthésique, par la teinture de gaïac récente. Il observa, déjà avec une solution à un pour mille de psicaïne, un retard notable dans la production de la coloration. Avec une solution dix fois plus concentrée il observa une diminution très forte de la teinte. L'action produite par des solutions de cocaïne, aux mêmes titres, était encore plus nette, ce qui confirma les résultats trouvés sur les paramécies.

Enfin, pour terminer l'étude de l'action générale exercée sur le protoplasme, citons encore, d'après SHUICHI NIWA (244), la possibilité de suivre cette action en mesurant la diminution du métabolisme cellulaire, en tenant compte du gaz carbonique dégagé. Nous étudierons plus loin cette méthode en exposant l'action des anesthésiques locaux sur les troncs nerveux.

γ) *Action des anesthésiques locaux sur les hématies.* — Il nous paraît utile de dire quelques mots de l'action des anesthésiques locaux sur les hématies. Ces phénomènes ne sauraient certes pas se rapprocher de ceux que nous venons d'examiner. Il se produit, dans l'action hémolytique, des phénomènes destructeurs, peut-être exclusivement physiques, en tous cas irréversibles au stade de l'hémolyse nette. Pourtant ces phénomènes peuvent nous donner des renseignements précieux sur le pouvoir de pénétration des anesthésiques dans les cellules, pouvoir qui intervient d'une façon importante dans la valeur anesthésique d'un produit.

La question de l'hémolyse par la cocaïne et ses succédanés a été étudiée de très près. Cette hémolyse se produit facilement *in vitro*, mais à des concentrations telles qu'il est difficile de les réaliser dans le sang d'animaux vivants.

Elle a été étudiée par des auteurs nombreux : M. ARLOING (13), G. MANCA (175), H. KÆPPE (130), L. LAUNOY (160), E. PRIBRAM (206), R. GOLDSCHMIDT (87), G. FISCHER (72), O. GROS (94), TOMINAGA et HAYASHI (273), etc... Certains de ces auteurs : O. GROS et E. PRIBRAM ont même démontré, fait intéressant, que le pouvoir hémolytique de la cocaïne variait dans le même sens que le pouvoir anesthésique, par exemple, sous l'influence de l'alcalinisation. C'est surtout à O. GROS et à L. LAUNOY que nous sommes redevables de comparaisons nettes entre l'action globulicide des divers anesthésiques.

O. GROS (94), en 1910, constata que les globules rouges sont attaqués par les anesthésiques locaux. Il compara l'action des corps suivants : alpine,

cocaïne, stovaïne, eucaïne, novocaïne, et attribua à cette dernière la plus faible activité.

L. LAUNOY et Y. FUJIMORI (160), en 1919, étudièrent l'hémolyse produite par un certain nombre de dérivés benzoylés d'aminoalcools de la série de la stovaïne, et d'une série voisine. Ils firent agir, à la température ordinaire ou à l'étuve, 0 cc. 1 à 0 cc. 2 de solutions équimoléculaires des divers corps sur 1 cc. d'émulsion au 1/20, dans l'eau physiologique, de globules frais de lapin. Ils constatèrent que l'action globulicide augmente avec le poids moléculaire, et que l'éloignement des fonctions amine et alcool joue un certain rôle dans l'augmentation du pouvoir hémolytique. Ils virent, en outre, que les dérivés de l'alcool amylique présentent dans chaque série le maximum de pouvoir hémolytique.

Enfin, en 1927, KINGO TOMINAGA et INOSUKE HAYASHI (273) étudièrent et comparèrent les actions hémolytiques de quelques corps anesthésiques connus. Ils trouvèrent que l'action hémolytique est très forte pour la psicaïne, moins forte pour la cocaïne et la tutocaïne, et relativement faible pour la novocaïne.

b) Action anesthésique générale produite sur les grenouilles, les têtards et les poissons.

Nous venons de voir que certains auteurs n'avaient pas hésité, dans le cas des êtres monocellulaires, à rapprocher toxicité cellulaire et pouvoir anesthésique. Ces mêmes auteurs, et d'autres, ont cru pouvoir classer les anesthésiques locaux en tenant compte des phénomènes d'anesthésie générale que ces corps produisent sur certains animaux. Nous allons rencontrer dans l'examen de ces travaux, non plus seulement des essais de mesure, mais de véritables méthodes ayant servi à effectuer des travaux importants.

Il ne fallait pas songer à distinguer une phase anesthésique dans les phénomènes généraux, si violents, déterminés sur les animaux à sang chaud par absorption ou injection des anesthésiques locaux.

De même, dans les essais sur des êtres inférieurs, comme ceux de T. SOLLMANN (264), en 1920, sur les vers de terre, de S. YUMIKURA (305), en 1925, sur les daphnies, il ne semble pas qu'on ait pu distinguer une phase particulièrement anesthésique. Cette phase anesthésique n'a pu être observée que sur les grenouilles, les têtards et les poissons.

α) Phénomènes anesthésiques généraux produits sur les grenouilles. — En 1910, O. GROS (94), pour comparer l'action des narcotiques à celle des anesthésiques locaux, injecta à des grenouilles, dans le sac lymphatique, des solutions aqueuses de ces derniers corps. Il constata, contrairement à ce qui se produit sur les gros animaux, l'absence de phénomènes d'excitation. Très rapidement la grenouille s'aplatissait, perdait la faculté de réagir aux pincements, ne présentait plus le réflexe respiratoire, montrait enfin les symptômes d'une véritable paralysie narcotique. Après un temps

variable avec la dose injectée, l'excitabilité revenait et les réflexes réapparaissaient dans l'ordre inverse de leur disparition.

O. GROS, par cette expérience, qui rapproche les anesthésiques locaux des narcotiques, étudia donc l'action des premiers sur le système nerveux central. Il proposa même de classer les corps étudiés d'après l'activité qu'ils présentent dans cet essai. Les quantités nécessaires pour produire la narcose complète d'une grenouille furent les suivantes, par gramme d'animal : eucaïne 0 mmgr. 08, alypine 0 mmgr. 09, cocaïne 0 mmgr. 14, novocaïne 0 mmgr. 19, stovaïne 0 mmgr. 19.

En 1927 G. CARBONARO (39) utilisa la même méthode pour comparer l'activité de la psicaïne à celle de la cocaïne. Il décrivit, avec détails, l'influence de doses faibles (0 mmgr. 05) de ces deux corps : phénomènes d'agitation, réactions vives aux excitations, mouvements rapides de déglutition, puis phase d'immobilité avec légers tremblements musculaires et mouvements athétosiques. Par l'injection de doses fortes (0 mmgr. 15 — 0 mmgr. 20), il constata, comme O. GROS, une paralysie profonde avec absence de réponse aux excitations. CARBONARO remarqua, fait intéressant, que, même à ce stade de paralysie profonde, le nerf sciatique, par excitation locale, reste nettement excitable. Il dissocia donc, par cette expérience, les phénomènes d'anesthésie générale des phénomènes d'anesthésie locale.

β) *Phénomènes anesthésiques généraux produits sur les têtards.* — Des travaux intéressants furent aussi effectués sur les têtards :

MEYER et OVERTON (183) avaient déjà cherché la concentration minimum des narcotiques, produisant la narcose complète de ces animaux. Mais ce fut encore ici O. GROS (94), 1910, et O. GROS et C. HARTUNG (96), 1911, qui obtinrent, avec cette méthode, les premiers résultats valables pour l'essai des anesthésiques locaux.

Les auteurs, toujours guidés par le désir de comparer anesthésiques locaux et narcotiques, essayèrent ces différents produits sur les têtards. Ils introduisirent quelques-uns de ces animaux dans des solutions de bicarbonates des corps étudiés et notèrent les phénomènes produits. Assez rapidement les têtards s'immobilisaient, se montrant toutefois capables de réagir à une excitation directe. Puis si l'action se prolongeait, ils présentaient les symptômes d'une paralysie complète, demeurant insensibles aux excitations. Portés, à ce moment encore, dans l'eau pure les animaux reprenaient leurs mouvements. Mais s'ils étaient laissés dans la solution toxique leur circulation s'arrêtait, et leur guérison, dans l'eau pure, ne se produisait plus. O. GROS compara entre elles les concentrations minima d'anesthésiques locaux produisant la paralysie des têtards, et put ainsi classer ces corps. Ces concentrations minima sont les suivantes : novocaïne n/1600, cocaïne, alypine, eucaïne, stovaïne n/3200.

Il est intéressant de noter qu'O. GROS put tirer de ses expériences d'autres conclusions importantes. Il compara les dilutions, encore actives sur les têtards, à celles qui se montraient encore actives, en application directe

sur le sciatique de grenouille ou en injection sous-cutanée sur l'homme. Il constata ainsi que les solutions employées pour produire l'*anesthésie générale* des têtards sont aussi concentrées que celles qui produisent, par application directe, l'*anesthésie locale*. Il put donc ainsi différencier nettement anesthésiques locaux et narcotiques, qui, eux, produisent l'anesthésie générale à des doses bien plus faibles que celles qui sont nécessaires pour l'anesthésie locale.

En 1923, J. ABELIN (1) utilisa la méthode des têtards pour étudier l'action de la phényléthylamine et de ses dérivés. Il vit, sous l'influence des solutions de ces corps, les animaux se renverser sur le dos, ou sur le côté, se maintenir de plus en plus longtemps dans cette position, et, au bout d'un certain temps, perdre tout mouvement spontané. L'auteur put ainsi comparer, par les concentrations des solutions actives (N/500 pour la phényléthylamine), et par les temps nécessaires à la paralysie complète des animaux, l'activité de la base phényléthylamine à l'activité de ses sels d'acides forts ou d'acides faibles. Il modifia, en utilisant des solutions tampons, la concentration en ions hydrogène de ces différentes solutions, et constata l'influence favorable de la réaction alcaline sur le pouvoir anesthésique.

γ) *Phénomènes anesthésiques généraux produits sur les poissons.* — D'autres travaux tout aussi importants ont été effectués sur les poissons.

Dès 1885, P. REGNARD (211) signala les phénomènes que nous avons déjà examinés à propos des têtards. Il immergea un cyprin dans une solution au 1/200 de chlorhydrate de cocaïne et constata les faits suivants. Après une période d'agitation vive, de respiration rapide, se prolongeant pendant 10 à 15 minutes, l'animal présentait un ralentissement puis un arrêt de la respiration, enfin se maintenait immobile, avec toute l'apparence de la mort. Pourtant, porté, à ce moment, dans une eau pure, le cyprin revenait à la vie. Maintenu, au contraire, plus longtemps dans la solution toxique, il finissait par mourir sans qu'on puisse voir à quel moment. REGNARD eut même le mérite de donner une explication fort plausible des phénomènes ainsi constatés. Pour lui, la première période serait purement anesthésique. Il s'agirait d'une anesthésie des nerfs branchiaux, produisant l'abolition du réflexe respiratoire et par cela même la suppression des mouvements des ouïes et de la bouche. Le contact de l'eau pure suffirait à éliminer la cocaïne et à permettre de nouveau la respiration.

En 1922, à la suite des recherches de P. PORTIER (198), LOPEZ LOMBA (170) utilisa les épinoches pour étudier l'influence des variations de tension superficielle sur l'activité de la cocaïne.

En 1927, HAKAN RYDIN (228) étudia le renforcement par le pyrogallol, et par le carbonate d'éthyle de l'effet narcotique de la cocaïne. Il utilisa, dans ce but, l'action sur *Gobius flavescens*. En 1928, G. CARBONARO (39) utilisa le *Carassius aureatus* pour comparer les pouvoirs anesthésiques de la psicaïne et de la cocaïne.

Mais ce furent surtout des auteurs américains : R. ADAMS, E. K. RIDEAL, W. B. BURNETT, R. L. JENKINS et E. E. DREGGER (2) qui montrèrent, en 1927, tout le parti que l'on peut tirer de ces essais sur les poissons, dans les cas, assez fréquents, où les corps à essayer sont peu solubles. Ces auteurs, par la méthode suivante, étudièrent les relations qui existent entre la constitution chimique, les propriétés physiques et l'activité physiologique des paraaminobenzoates d'alcools différents.

Ils utilisèrent pour cela l'action produite sur les poissons dorés (*Carassius carassius*). Ils placèrent ces animaux dans les solutions à étudier et constatèrent les faits suivants : « Après un séjour de quelques minutes les poissons présentent une stimulation notable de la respiration, les mouvements des ouïes peuvent ainsi devenir deux fois plus rapides, puis les animaux se calment, se tournent sur le côté et perdent visiblement le sens de l'équilibre. Enfin ils restent au fond du vase et ne réagissent plus au contact des nageoires. » « Retirés à ce moment de la solution anesthésique, rincés, puis placés dans l'eau distillée les poissons se remettent doucement et peuvent resservir plus tard à des expériences analogues. »

Les auteurs ont donné dans leur publication de nombreux détails sur la façon de conduire l'expérience : température du bain, nombre et poids des poissons, qualités et quantités de l'eau distillée... Les expériences qu'ils ont faites sont extrêmement nombreuses.

Pour classer les corps étudiés ils ont procédé de deux façons. Ils ont, soit cherché la concentration minimum capable de produire l'immobilité complète avec absence totale de réaction, soit construit, et comparé entre elles, des courbes très régulières qui donnent en fonction des concentrations les temps nécessaires pour obtenir l'anesthésie totale. Ils ont ainsi établi de véritables indices anesthésiques, en prenant le paraaminobenzoate d'éthyle comme standard.

Ils ont, par cette méthode, mesuré les valeurs anesthésiques en fonction de la longueur de la chaîne carbonée, en fonction de la ramification de cette chaîne etc... Ils ont d'autre part mesuré les tensions superficielles et les coefficients de partage qui caractérisent les solutions étudiées, et ils ont comparé ces chiffres aux valeurs anesthésiques de ces mêmes solutions. Ils ont été ainsi en mesure de conclure qu'il y a entre les coefficients de partage, les tensions superficielles et les valeurs anesthésiques un parallélisme très net¹. On voit donc que les auteurs américains ont poussé très avant l'étude de la méthode qu'ils proposent. On voit aussi qu'ils ont utilisé cette méthode avec succès, pour des recherches très importantes.

c) Action dépressive particulière produite sur les muscles, l'intestin et le cœur.

Sur le muscle isolé, privé d'éléments nerveux, l'action ne peut dépendre

1. Nous avons déjà vu ces faits intéressants en étudiant les corps de la série de la benzhydrylamine. Nous publierons incessamment ces résultats qui datent déjà de plusieurs années.

que des influences toxiques que possèdent les anesthésiques sur toutes les cellules. Nous verrons que cette action est essentiellement dépressive.

Sur l'intestin et sur le cœur, même isolés, l'action dépressive peut s'accompagner d'une véritable action anesthésique s'exerçant sur les centres nerveux de ces organes. Mais ces actions sont trop complexes pour qu'on puisse en tirer des renseignements indiscutables pour la valeur anesthésique locale pure.

α) *Action sur la contractilité du muscle.* — De nombreux auteurs ont cherché l'influence de l'absorption de faibles doses de cocaïne sur le travail volontaire. Il était en effet nécessaire de vérifier scientifiquement les phénomènes d'endurance et de puissance exceptionnels que présentaient, disait-on, les indigènes de l'Amérique du Sud sous l'influence de la mastication de la coca.

Les premiers observateurs, parmi lesquels ASCHENBRAND (14), 1883, et FREUND (76), 1885, constatèrent, sur l'homme, que de faibles quantités de cocaïne paraissent diminuer la sensation de fatigue et faciliter le travail volontaire, alors que des doses fortes produisent des phénomènes contraires.

ROBERT (123), 1882, opérant sur la grenouille et sur le chien, constata l'influence favorable des faibles doses sur la contractilité musculaire et l'influence nuisible des doses fortes. Il constata qu'une injection intramusculaire d'une solution forte à 5 % dans le gastrocnémien du chien supprime l'excitabilité musculaire directe, sans que l'excitation à partir du nerf soit supprimée.

BERTHOLD (20), 1885, constata que les muscles lisses ou striés sont paralysés, comme tous les autres éléments de tissus, quand on les plonge dans une solution de cocaïne.

D'autres auteurs, à la même époque, étudièrent encore cette question : VON ANREP (11), 1880, FEINBERG (68), 1886, SINIGHELLI (254), 1886. Ils constatèrent, sur le travail volontaire, une action nulle, ou même une action dépressive par l'emploi de hautes doses.

Mosso (188) en 1890 reprit ces expériences et effectua de nombreux essais sur lui-même et sur d'autres sujets. Il constata qu'une dose relativement faible de cocaïne, plus petite que 0 gr. 10, exerce une influence très favorable sur le travail musculaire volontaire, surtout sur un sujet à l'état de fatigue. Mais il remarqua que le travail non volontaire, produit par excitation électrique, n'est pas ou peu augmenté. Il constata encore, comme la plupart des auteurs précédents, que des doses fortes diminuent nettement le travail même volontaire. Mosso expliqua donc l'influence favorable de la cocaïne à petite doses, en montrant qu'elle était de nature essentiellement centrale. Il pensait qu'il était douteux qu'il y ait action directe favorable, sur les substances musculaires.

Les expériences, que nous allons examiner, apportent, tant pour la cocaïne que pour ses succédanés, des résultats quantitatifs. Elles ont confirmé l'action défavorable, paralysante, qu'exercent ces corps, en injection dans l'organisme entier, et par contact direct sur les muscles isolés.

En 1906 CH. FÉRÉ (69) mit tout d'abord en évidence la dépression produite sur l'activité volontaire par les excitations douloureuses. Il chercha ensuite l'effet, sur cette activité, d'injections anesthésiques locales suivies d'irritations mécaniques.

Le médius droit effectuait le travail, qu'on enregistrait à l'ergographe de Mosso. Les injections anesthésiques étaient faites dans la partie supéro-externe de l'avant-bras gauche. L'auteur constata que l'injection anesthésique seule provoquait une dépression nette du travail. Il vit, en outre, que l'irritation mécanique, pourtant, dans ces conditions non douloureuses, accentuait encore cette dépression. La réaction motrice à l'irritation persistait donc malgré l'anesthésie.

L'auteur, ayant utilisé quelques anesthésiques locaux différents, put conclure de ces essais que l'alypine agissait avec plus d'intensité que la cocaïne et que la stovaïne, non seulement sur la motilité mais encore sur la sensibilité locale.

En 1909, A. WALLER (289) étudia, dans un travail remarquable, l'efficacité comparée de certains narcotiques (alcool, éther, chloroforme) sur la contractilité du muscle isolé (sartorius de grenouille). Il décrivit, avec grande précision, les appareils nécessaires : double myographe permettant d'agir à la fois sur deux produits, montage particulier pour que les deux muscles isolés d'une même grenouille fussent traversés en série par le même courant dans la même direction, appareils inducteurs, enregistreurs, etc... Il donna, avec de grands détails, la marche à suivre pour réaliser l'expérience : observations en solution saline isotonique avant et après l'essai, sens et grandeur du courant employé, rythme de l'excitation automatique, influence de la température...

En 1910 A. WALLER et V. H. VELEY (281) appliquèrent, à la comparaison de la stovaïne, de la méthylstovaïne, et de la cocaïne, la méthode mise au point l'année précédente. Appliquant sur les muscles des solutions N/500 et N/1000, ils cherchèrent au bout de combien de temps se produit l'abolition de la contractilité musculaire, et ils mesurèrent le temps nécessaire au rétablissement de cette contractilité après immersion et lavage dans une solution saline physiologique.

Ils démontrèrent ainsi que l'activité physiologique, dans les conditions de l'expérience, est sensiblement égale pour la stovaïne, la méthylstovaïne et la cocaïne. Ils remarquèrent pourtant que le rétablissement de l'excitabilité directe musculaire était plus facile pour ce dernier corps.

En 1910, O. GROS (94) étudia, sans y insister beaucoup, l'action des anesthésiques locaux sur les muscles. Il employa, dans ce but, la méthode classique d'excitation directe à l'aide du chariot d'induction. Il mesura le temps minimum d'action au bout duquel l'excitation maximum restait inactive. Les chiffres trouvés lui permirent de comparer entre eux les anesthésiques locaux suivants : alypine, cocaïne, eucaïne, stovaïne, novocaïne.

En 1919, KUBOTA et MACHT (137) reprirent la question du point de vue physiologique, et firent agir différents anesthésiques locaux sur des muscles

isolés de grenouille et de rat. Ces essais, ayant donné des résultats précis, peuvent être utilisés pour classer, suivant leur activité, les corps étudiés. KUBOTA et MACHT étudièrent l'action sur l'excitabilité par la méthode classique : excitation directe par choc de rupture avant et après immersion dans la solution anesthésique, et inscription des mouvements obtenus. Ils étudièrent aussi l'influence des corps anesthésiques sur la fatigue et le travail musculaire, en établissant, avec ou sans action de l'anesthésique, des courbes de fatigue produites par stimulations rythmiques. Ils constatèrent que, pour tous les anesthésiques étudiés, l'excitabilité directe du muscle, par immersion dans une solution à 1 % diminue graduellement puis disparaît. Ils montrèrent que l'alcool benzylique, l'allocaine S, la β eucaïne et la stovaïne, agissent plus rapidement que la cocaïne, la novocaïne, l'alypine, l'holocaïne et l'apothésine. Ils virent que tous les anesthésiques locaux, bien loin de retarder la fatigue musculaire, la produisent plus rapidement. Ils ne purent retrouver les phénomènes de stimulation décrits par Mosso (188) sous l'influence de petites doses de cocaïne. Ils montrèrent enfin, à leur tour, que l'effet stimulant de la cocaïne sur le travail musculaire, constaté par certains auteurs par injections sur l'animal entier, doit être attribué, s'il existe, non pas à une action périphérique sur les muscles mêmes, mais bien à une action centrale.

β) *Action sur les mouvements de l'intestin.* — Un certain nombre de physiologistes : C. SINIGHELLI (254), 1886, W. M. BAYLISS et E. H. STARLING (19), 1899, N. J. LANGLEY et R. MAGNUS (142), 1905-1906, KURODA (138), 1915, ont étudié l'action de solutions de cocaïne sur l'intestin grêle du lapin et du chien. Ils constatèrent que ces organes, sous l'influence de solutions très faibles, présentaient une augmentation du tonus et une plus grande activité des mouvements pendulaires et du péristaltisme, alors que des concentrations plus élevées les paralysaient. TRENDLENBURG (276), en 1917, confirma ces résultats, mais signala que sur l'intestin de cobaye, même à de très faibles concentrations, il ne se produisait jamais d'excitation, mais toujours une paralysie rapide et complète.

En 1922, NAGAMACHI ATHUSI (189) montra que l'action excitante ne se produisait ni pour l'eucaïne ni pour la stovaïne. Il constata que la stovaïne et l'alypine étaient très paralysantes, la cocaïne l'étant nettement moins, et la novocaïne encore moins.

LACHE (140), en 1925, chercha à mesurer l'action produite sur l'intestin de rat isolé. Pour lui, les anesthésiques suivants : psicaïne, tutocaïne, alypine, cocaïne, eucaïne, novocaïne agissent à peu près de même façon. Ces substances, à doses faibles, produisent, à l'exception de l'eucaïne, une certaine action excitante ; à doses fortes (plus grande que 1 pour 1.000) elles produisent d'abord une diminution du tonus puis une paralysie nette. L'auteur présenta les concentrations diverses des corps capables de produire successivement : l'excitation, la chute du tonus et la paralysie. Nous verrons plus loin qu'il compara ces chiffres à ceux qui expriment les activités sur le cœur et sur les terminaisons nerveuses.

γ) *Action sur les mouvements du cœur.* — Depuis longtemps les physiologistes se sont préoccupés de l'action produite par les anesthésiques locaux sur la circulation sanguine et sur les mouvements du cœur.

De nombreux travaux furent effectués à ce sujet. Ils ont du reste apporté des résultats souvent contradictoires. Les premières communications décrivant l'action de la cocaïne sur le cœur isolé datent de ANREP et BERTHOLD (12), puis de DALPHIN (55), 1885. Ces auteurs constatent que la cocaïne affaiblit les contractions cardiaques, et classent cette substance parmi les poisons diastoliques. De même VINCI (285), en 1891, signale l'arrêt diastolique produit par l'eucaine sur le cœur de grenouille.

Cependant, à la même époque, d'autres auteurs constatent des phénomènes différents : MOSSO (188), 1887, DASTRE (57), 1892, remarquent que, par injection, de faibles doses augmentent la fréquence et l'ampleur de la contraction, et que des doses plus fortes ralentissent le pouls, produisent de l'arythmie et amènent enfin l'arrêt systolique. En 1898 PACHON et MOULINIER (194) font tomber quelques gouttes d'une solution à 1 % de cocaïne sur le cœur préparé de *Rana temporaria* ou de *Rana esculenta*, ou injectent la cocaïne dans les muscles, et constatent d'abord une dilatation diastolique moins complète, puis des irrégularités du rythme, une dissociation auriculo-ventriculaire, enfin un arrêt ventriculaire en systole coïncidant avec une distension des oreillettes.

Depuis, il semble que les auteurs aient retrouvé les résultats décrits par ANREP et BERTHOLD (12).

En 1905, IMPENS (114) constate sur le cœur de grenouille isolé un arrêt diastolique produit par l'alypine.

En 1908 KOCHMANN et DËLS (127) observent sur le cœur isolé de mammifère un arrêt diastolique produit par de fortes doses de cocaïne.

En 1921, KOCHMANN (124) signale cette action sur le cœur isolé de grenouille. BURRIDGE (37) la signale sur le cœur de grenouille *in situ*. En 1917, ROTH (225) montre un fait analogue produit par la novocaïne.

LHOTAK VON LOTH (165), 1909, et WEILER (294), 1917, opposent l'action de la cocaïne à celle de la strophanthine et à celle de la digitaline.

Le premier de ces auteurs opère par injections intraveineuses sur le lapin, le second travaille sur le cœur de grenouille. Pour ce dernier, la cocaïne peut, aussi bien, empêcher l'arrêt systolique de la digitaline, que la digitaline peut empêcher l'arrêt diastolique de la cocaïne. Il pense que « la cocaïne agit de façon contraire à la digitaline sur l'état d'élasticité du muscle du cœur de grenouille ».

Mais ces essais étaient surtout qualitatifs. Ce furent surtout RIPPEL (222) en 1920, COUSY (55) en 1924, LACHE (140) en 1925, qui apportèrent de véritables méthodes pour mesurer avec précision l'action des différents anesthésiques locaux sur la contractilité cardiaque.

RIPPEL (222), désirant connaître l'influence de la réaction des solutions de chlorhydrate de cocaïne sur leur stabilité à la chaleur, choisit, pour obtenir des résultats quantitatifs, l'action sur le cœur isolé de grenouille.

Il prépara cet organe selon la technique de STRAUB (voir FUHNER (82), p. 552). Il fit donc agir sur le cœur les solutions à étudier, en les introduisant par une canule dans l'aorte, et il suivit les variations de contraction par enregistrement graphique. Il vit, sous l'influence de solutions de RINGER additionnées de cocaïne, se produire des troubles dans la forme puis dans le rythme de la contraction cardiaque.

Par action des doses faibles, la contraction est moins complète, il se produit une paralysie partielle en diastole, mais il n'y a pas de troubles du rythme. Par action des doses fortes, il se produit une augmentation de l'action paralysante diastolique, et en même temps un ralentissement du rythme, dû à la difficulté de passage de l'excitation normale physiologique de l'oreillette au ventricule. Pourtant, même à ce moment où l'intoxication est nettement marquée, il suffit de remplacer la solution de cocaïne par une solution de RINGER pure pour voir réapparaître d'abord l'amplitude normale de la contraction, puis plus tardivement le rythme ordinaire. Enfin, sous l'influence de très fortes doses de cocaïne, RIPPEL constata un arrêt du cœur en diastole maximum.

L'auteur tint compte, pour la comparaison des diverses solutions, d'abord de l'intensité de la paralysie diastolique, puis du temps nécessaire à l'apparition des troubles du rythme. Il procéda donc de la façon suivante : Il cherchait, tout d'abord, la concentration limite de la solution capable de produire une diminution nette, toujours la même, de l'amplitude de la contraction. Cette concentration limite variait, sous l'influence des sensibilités individuelles, de 1 pour 100.000 à 1 pour 25.000. Après une minute d'action de cette solution témoin, il lavait le cœur avec la solution de RINGER, et après rétablissement complet de la fonction cardiaque, il introduisait la solution de cocaïne à étudier. Si cette solution était moins active que la première, on augmentait sa concentration de façon à obtenir une diminution d'amplitude sensiblement égale à celle qui avait été produite par la solution témoin. Il ne restait plus qu'à comparer les concentrations des deux solutions, pour voir de combien avait diminué la force anesthésique de la solution étudiée.

L'auteur ayant constaté que la sensibilité du cœur augmente avec le temps, conseilla de compléter l'essai en vérifiant que l'action de la solution témoin était restée la même. Il chercha en outre la limite d'erreur donnée par sa méthode, et vit qu'elle était de 10 à 20 %, en plus ou en moins, par conséquent analogue à celles que donnent les autres méthodes de détermination physiologique.

Nous nous trouvons donc, ici, en présence d'une méthode très intéressante. Nous verrons plus loin qu'il ne faut pas lui demander des renseignements précis sur les valeurs relatives des différents anesthésiques locaux. On peut cependant fort bien, comme l'a fait RIPPEL, l'utiliser pour suivre les variations d'activité d'une même solution anesthésique sous l'influence de traitements divers.

L'auteur a étudié, par cette méthode, l'influence de la chaleur (1 heure

à 100%) et l'influence du temps (2 mois à température ordinaire) sur des solutions de chlorhydrate de cocaïne à 1 %, tamponnées, et à pH divers. Sans entrer ici dans le détail de ces expériences, disons que RIPPEL a montré que la solution de chlorhydrate de cocaïne (solution tamponnée) est extrêmement sensible au chauffage pour les pH neutres ou alcalins, qu'elle est presque insensible pour des pH allant de 5,8 à 2,9, et qu'enfin elle subit une destruction nette mais faible aux pH très acides, voisins de 1. L'auteur a de même montré, dans une deuxième série d'essais, que le vieillissement altérerait rapidement les solutions neutres ou faiblement alcalines et respectait les solutions légèrement acides.

Depuis, cette méthode d'essai des anesthésiques locaux sur le cœur isolé de grenouille a été reprise par d'autres auteurs :

COUSY (55), en 1924, a mesuré l'excitabilité du cœur en cherchant le seuil nécessaire, pour des courants faradiques, à la production d'une extrasystole. Il a ainsi constaté, sous l'influence de la cocaïne, une variation bathmotropique négative, en général proportionnelle à la concentration de l'anesthésique. Il a suivi encore l'action du toxique par la diminution de la contraction et par l'augmentation de la tonicité, et enfin par le ralentissement, le blocage, et l'arrêt du cœur. Etant donné que cet arrêt s'obtient toujours à une concentration précise du même échantillon de cocaïne, l'auteur proposa de contrôler par cette méthode l'activité du produit commercial.

WAGNER (288), en 1925, reprit cette méthode d'essai et étudia la décomposition facile de la psicaïne sous l'influence de l'air et sous l'influence de l'organisme.

CARBONARO (39), en 1927, essaya l'action de la psicaïne, comparative-ment à celle de la cocaïne, sur le cœur de grenouille *in situ*, soit en injectant la solution dans le sac lymphatique, soit en instillant cette solution directement sur le cœur. Cet auteur observa, conformément aux auteurs précédents, que de petites doses diminuent l'activité cardiaque et allongent la diastole, et que des doses fortes provoquent l'arrêt diastolique du cœur. Il observa, en outre, que l'atropine n'a pas d'action sur la diminution du nombre des pulsations et que le myocarde résiste mieux à l'action de la psicaïne qu'à celle de la cocaïne.

Avant de terminer l'examen de ces méthodes d'essai, qui utilisent des actions physiologiques très intéressantes mais différentes de la véritable action anesthésique locale, nous allons examiner les travaux de FRITZ LACHE (140). Ces essais sont particulièrement importants.

En effet, après avoir cherché à classer un certain nombre de corps suivant leur activité vis-à-vis de l'intestin et vis-à-vis du cœur isolé de grenouille, FRITZ LACHE s'est demandé jusqu'à quel point ces résultats étaient valables pour donner une idée de la force anesthésique locale des corps étudiés. Il fut ainsi amené à compléter ses expériences, en essayant ces mêmes corps sur la peau de grenouille, par la méthode de ZORN (303), que nous examinerons plus tard.

L'auteur étudia donc l'action du chlorhydrate de cocaïne, de la novocaïne, de l'eucaine, de l'alpyne, de la tutocaïne, de la psicaïne, d'une part sur l'intestin isolé de rat, comme nous l'avons vu, d'autre part sur le cœur isolé de grenouille, et enfin sur les terminaisons nerveuses de la peau de grenouille.

Les constatations qu'il fit, en utilisant le cœur, ne sont en rien différentes de celles que nous connaissons déjà. Mais la comparaison des résultats, obtenus par les trois méthodes, est tout à fait intéressante.

L'auteur montra d'abord que les substances à action cardiaque très élevée (alpyne, eucaine, cocaïne) n'agissent pas aussi fortement sur l'intestin que sur le cœur. Par contre, pour les autres substances (psicaïne, novocaïne, tutocaïne) les actions sur le cœur et l'intestin sont égales. On voit donc qu'il n'est pas possible de préjuger des résultats d'une méthode par ceux que l'autre méthode a donnés.

D'autre part, et ceci nous intéresse particulièrement, F. LACHE constata que, pour toutes les substances étudiées, sauf pour la novocaïne, il n'y a aucune espèce de relation entre l'action véritablement anesthésique locale, produite sur les terminaisons nerveuses de la peau de grenouille, et l'action plus complexe produite sur le cœur et sur l'intestin.

Les méthodes que nous venons de passer en revue peuvent donc donner des résultats très exacts sur des actions particulières. Elles peuvent encore donner des résultats intéressants si l'on étudie, comme l'a fait RIPPEL, les variations d'activité physiologique d'une même solution. Mais il apparaît que ces méthodes ne sont pas capables de donner une idée exacte de la véritable valeur anesthésique locale d'un corps, c'est-à-dire essentiellement de son activité sur les éléments nerveux périphériques, nerfs et terminaisons nerveuses.

Parmi ces méthodes, cependant, on doit mettre à part celles qui utilisent les symptômes d'anesthésie générale et par conséquent s'adressent à des éléments nerveux, les centres supérieurs. Parmi elles il faut rappeler ici, en tout premier lieu, la méthode décrite par les auteurs américains : ADAMS, RIDEAL, BURNETT, JENKINS, DREGGER (2). Cette méthode est particulièrement précieuse pour les corps anesthésiques très peu solubles dans l'eau.

Nous allons maintenant aborder l'examen des méthodes qui ont utilisé l'action sur les éléments nerveux locaux : nerfs et terminaisons nerveuses.

2. — MÉTHODES UTILISANT DE VÉRITABLES ACTIONS ANESTHÉSQUES LOCALES

Nous avons vu que pour avoir une idée complète de la valeur anesthésique locale d'un corps, il fallait étudier l'action de ce corps d'une part sur les troncs nerveux, et particulièrement sur les nerfs sensitifs, d'autre part sur les terminaisons nerveuses. Dans le premier cas, qui correspond aux anesthésies produites en pratique par action directe sur le nerf (anesthésie par injection, anesthésie rachidienne), la substance est portée au

contact même de l'élément nerveux envisagé. Dans le deuxième cas, réalisé dans l'anesthésie des muqueuses ou de la cornée, il faut, pour que la substance exerce son action sur la terminaison nerveuse, qu'elle ait auparavant traversé le revêtement protecteur de cellules épithéliales. Cette complication, à première vue légère, suffit à modifier complètement les résultats analgésiques. Nous allons donc étudier d'une part l'action des substances anesthésiques sur les terminaisons nerveuses, et d'autre part leur action sur les troncs nerveux.

Avant d'aborder successivement ces études, nous allons examiner une méthode mixte qui a été très employée dans les pays étrangers.

Cette méthode consiste à injecter dans le derme de la peau humaine, aussi périphériquement que possible, une petite quantité de solution anesthésique. Les auteurs ont voulu, par cette technique, atteindre les terminaisons nerveuses de la peau, trop bien protégées pour être atteintes de l'extérieur. Il est facile de voir que, dans ces conditions, la substance est portée directement au contact des éléments nerveux et que de plus les nerfs, en même temps que les terminaisons nerveuses, peuvent être atteints. L'action mesurée par cette méthode des « ampoules » est donc complexe et *a priori* différente de l'action exercée par imbibition externe sur les muqueuses, sur la cornée et sur la peau de grenouille, qui elle est perméable. Cette technique est d'autre part assez différente des méthodes qui utilisent les véritables troncs nerveux isolés. Nous allons donc l'examiner en premier lieu.

a) *Action sur les terminaisons nerveuses de la peau.*

Puisque la peau de l'homme et des animaux à sang chaud est presque imperméable¹ aux substances anesthésiques (P. BERT) (21), les auteurs ont imaginé d'introduire ces substances, par injections très superficielles, au contact même des terminaisons nerveuses cutanées, comme le font les chirurgiens pour réaliser les anesthésies superficielles par infiltration de SCHLEICH (237), ou les injections traçantes de RECLUS (211).

α) *Injections intradermiques sur l'homme.* — BRAUN (31) a, le premier, en 1898, mis au point cette méthode pour l'essai des anesthésiques locaux. Avec la collaboration de ses élèves : RECKE (209), HEINZE (103), LÖWEN et HEINECKE (169), il a décrit avec détails la technique d'essai sur l'homme.

Injectant sous les tissus les plus superficiels de la peau une certaine quantité de solution anesthésique, il a constaté que la petite *ampoule* sous-cutanée ainsi produite devenait très rapidement insensible à la chaleur et à la douleur². Il a donc défini l'action anesthésique, non seulement par sa

1. MACHT (172) et SOLLMANN (265) ont pourtant signalé que l'alcool benzylique, au contact direct de la peau, produisait une anesthésie très légère.

2. Les différentes sensibilités cutanées disparaissent, d'après GOLDSCHNEIDER (86), 1886, dans l'ordre suivant : d'abord la sensibilité au chatouillement et à la chaleur, puis la

durée, mais encore par sa profondeur, une action faible étant marquée par une simple diminution de sensibilité à la chaleur ou au froid, une action forte étant marquée par l'absence de réaction à la douleur produite par piqure d'aiguille.

Pour BRAUN la limite d'activité du chlorhydrate de cocaïne est de 1 pour 20.000 ; à cette concentration, on observe une paralysie de la sensibilité à la douleur qui est de très courte durée. La durée d'action dépend de la concentration ; ainsi, une solution à 1 pour 1.000 agit pendant 15 minutes, alors qu'à 1 pour 100 son action se prolonge pendant 25 minutes. Pour de faibles concentrations, l'action est limitée à l'ampoule. Mais pour des concentrations plus fortes (2 %), il se forme autour de l'ampoule une zone assez large plus ou moins anesthésiée. Si la concentration en cocaïne est faible, et si l'on emploie des solutions isotoniques, l'anesthésie disparaît sans laisser de lésions persistantes. C'est là, d'après l'auteur, un des avantages essentiels que présente la cocaïne sur presque tous ses succédanés.

BRAUN et ses élèves ont, en outre, fort bien mis en évidence les qualités osmotiques que doivent présenter les solutions à injecter. Les solutions hypotoniques, et surtout l'eau distillée, produisent, en effet, par infiltration, des phénomènes de gonflement douloureux que suit bientôt une sorte d'anesthésie. Les solutions hypertoniques produisent de même, mais par un phénomène inverse de rétrécissement des tissus, une diminution nette de sensibilité. Il est donc absolument nécessaire d'établir, pour ces injections intradermiques, des solutions vraiment isotoniques.

BRAUN a cherché à mesurer la force anesthésique des solutions injectées, soit par la durée de l'anesthésie produite, soit par la concentration efficace minimum. Il a, avec ses élèves, étudié ainsi de nombreux corps : cocaïne, eucaïne, tropacocaïne, acoïne, nirvanine, holocaïne, subcutine, novocaïne.

Depuis, la méthode des « ampoules » a été souvent employée. LÆWEN (168), 1910, GROS (94), 1910, SCHMID (238), 1913, utilisèrent cette technique sans lui apporter de grandes modifications.

En 1914, HOFFMANN et KOCHMANN (110) cherchèrent à mettre en évidence les phénomènes de « potentialisation » produits par addition aux anesthésiques locaux de sulfate de potasse. Ils reprirent l'étude de la méthode des ampoules et donnèrent un certain nombre de détails techniques destinés à diminuer les causes d'erreur.

Ils conseillèrent d'opérer de la façon suivante. Le sujet est maintenu allongé, les yeux fermés. On observe le silence autour de lui. On nettoie

sensibilité à la douleur, enfin, en tout dernier lieu, la sensibilité au toucher et à la pression. On observe, en effet, fréquemment, en chirurgie, sous l'influence des anesthésiques locaux, que l'absence à la douleur est complète et que pourtant les attouchements et les pressions peuvent être ressentis. Rappelons en outre que GOLDSCHIEDER avait fait l'observation suivante : Au cours de l'anesthésie il se présente un stade où les sensations de chaleur ne se perçoivent pas, mais où l'on observe une hyperesthésie à la chaleur telle qu'une excitation chaude tempérée peut produire de fortes douleurs. GOLDSCHIEDER expliquait ce phénomène en invoquant la théorie de CL. BERNARD, selon laquelle les appareils nerveux sensibles à la douleur, avant d'être paralysés, passaient par une phase d'hyperexcitabilité.

son avant-bras à l'éther et on injecte, à l'aide d'une aiguille très fine, sous la peau, 0 cm. 4 de la solution à étudier. Comme les auteurs avaient constaté des différences de sensibilité considérable pour les différents endroits de l'avant-bras, ils recommandèrent, pour que les résultats comparatifs fussent valables, de rester autant que possible dans le domaine d'un seul grand tronc nerveux, le radial par exemple. Ils conseillèrent enfin, pour rechercher l'anesthésie, d'utiliser le contact d'un morceau de coton effilé en fine pointe. Ils ne recherchèrent donc plus la suppression ou la persistance de la sensibilité à la douleur, mais la suppression ou la persistance de la sensibilité tactile.

En 1915 et 1916, MARTIN, GRACE et GUIRE (178) et aussi MACHT, JOHNSON et BOLLINGER (173) proposèrent, pour suivre l'anesthésie, de remplacer les excitations mécaniques (attouchements au coton, piqûres d'aiguilles) par des secousses électriques d'intensités diverses et connues, permettant de doser facilement la grandeur de l'excitation.

En 1918, SOLLMANN (261) améliora la technique. Pour que l'ampoule ait un diamètre de 7 à 10 millimètres, il recommanda d'injecter toujours 0 cm. 3 à 0 cm. 4 de liquide. Il injecta systématiquement cette solution (en eau salée N/8) en trois endroits, à travers le bras, sans tenir compte par conséquent des recommandations de HOFFMANN et KOCHMANN (140). Il utilisa, pour produire l'excitation, soit un fil de cuivre fin, soit un morceau de coton tordu en pointe fine. Il recommanda, enfin, comme l'avait déjà fait O. GROS (94), de prendre comme base de comparaison non pas la durée de l'anesthésie, mais la concentration minimum capable de donner la plus légère anesthésie perceptible. Il étudia ainsi l'efficacité relative de nombreux anesthésiques, compara ces résultats à ceux que donnent d'autres méthodes, et étudia les effets de l'addition d'alcali, de sels de potassium, d'adrénaline et l'activité des mélanges des divers anesthésiques.

Après lui, de nombreux auteurs employèrent cette technique. Citons : HJORT et EAGAN (108), 1920, qui l'utilisèrent pour étudier l'action du benzylcarbinol, HJORT et KAUFFMANN (109), 1920, qui étudièrent le phénylméthylcarbinol, HIRSCHFELDER, LUNDHOLM et NORGAARD (107), 1920, qui étudièrent la saligénine et d'autres phénylcarbinols, et BONAR et SOLLMANN (26), 1921, qui étudièrent trois corps nouveaux : les paraaminobenzoyldinormalbutylaminoéthanol et -aminopropanol, et le diéthylaminopropyl-diphénylaminocarbinol. Ces auteurs n'apportèrent pas de modifications à la technique.

Il faut arriver à H. RHODE (218), 1921, pour retrouver une mise au point nouvelle de la technique des ampoules. Cet auteur, pour élucider le mécanisme d'action des antipyrétiques, des alcaloïdes de l'opium, des sels comme le salicylate de soude, chercha l'activité anesthésique locale de ces corps par la méthode des ampoules. Il compara les résultats trouvés avec les résultats obtenus avec la cocaïne et la novocaïne. Il reprit la méthode de BRAUN (31) et la perfectionna, en exposant avec détails les conditions nécessaires pour éviter les erreurs d'interprétation dues au sujet lui-même.

RHODE recommande, pour éviter l'auto-suggestion, d'injecter des solutions numérotées, non connues du sujet. Pour tenir compte des variations de sensibilité qui se produisent non seulement entre différents individus, mais encore sur un même individu, à différents moments¹, il recommande de procéder, avant l'expérience, à un essai témoin. Il conseille d'effectuer les essais de préférence sur la partie interne de l'avant-bras, la face dorsale étant nettement moins sensible. Il recommande de ne pas trop prolonger les expériences, car l'organisme s'accoutume rapidement aux excitations, et d'effectuer les injections à côté les unes des autres et non pas successivement au même endroit. Enfin, pour produire des excitations d'intensité mesurable, il réalise l'appareil suivant : il fixe à la tête d'une aiguille et perpendiculairement à celle-ci un morceau de carton assez fort pour supporter 200 grammes. L'aiguille, ainsi préparée, est passée, de haut en bas, à travers une toile métallique ordinaire et le tout est fixé sur un support, à 25 cm. environ au-dessus d'une table. Pour utiliser cet appareil, après l'injection hypodermique, on soulève contre l'aiguille la partie cutanée dont on veut étudier l'anesthésie ; et d'un mouvement lent (durant environ 10 secondes pour un parcours de 20 cm.), passif (l'avant-bras anesthésié étant soulevé avec l'autre main), on soulève l'aiguille et la plaque de carton. En chargeant cette plaque de poids différents, on peut donc graduer très suffisamment l'excitation.

D'autre part, pour étudier les anesthésies très faibles, RHODE propose d'utiliser la sensation produite par le *renversement brusque* d'un poil. Il préconise aussi les excitants thermiques, mais constate que dans presque tous ses essais la sensibilité à la chaleur est rapidement et complètement abolie. Pour lui, les sensations disparaissent dans l'ordre suivant : d'abord la sensibilité à la température et à la douleur, puis la sensibilité au tact et à la pression. Il constate que le retour de ces différentes sensibilités se fait dans l'ordre inverse, et que, à la fin de l'anesthésie, le froid et la pression sont perçus comme de la chaleur².

Les essais de RHODE (218) sur les tensions osmotiques nécessaires confirment entièrement les résultats de BRAUN (31). Alors que BRAUN avait trouvé qu'il fallait se tenir entre des pressions osmotiques correspondantes à des teneurs en chlorure de sodium de 0 gr. 55 et 2 gr. 5 %, que AKTIL MOUKTARD (5) avait indiqué 0 gr. 4 et 2 gr. %, RHODE à son tour indique 0 gr. 5 et 2 gr. %. Les auteurs s'accordent donc pour renforcer, par dissolution supplémentaire de chlorure de sodium, la pression osmotique insuffisante des solutions anesthésiques.

Pour faire ce calcul il importe de connaître la pression due aux sels anesthésiques. Or cette pression ne peut être que mesurée expérimentale-

1. Ces variations de sensibilité avaient été déjà signalées par MARTIN, GRACE et GUIRE (178).

2. Ces phénomènes ont été vus aussi par HEUBNER (104). Cet auteur constate qu'à la fin de l'anesthésie du nerf mandibulaire les mets froids produisent une sensation de chaleur. Ces constatations curieuses sont donc différentes de celles qu'a faites, comme nous l'avons vu, GOLDSCHIEDER (86).

ment, car, dans la plupart des cas, la dissociation par ionisation des sels d'alcoïdes n'est pas connue. BRAUN et RHODE pour établir des chiffres de base effectuèrent les expériences suivantes. BRAUN détermina la concentration de la solution anesthésique qui possède le point de congélation du sang : $\Delta = -0^{\circ}56$. RHODE préféra déterminer le titre des solutions qui, par contact avec les hématies de porc, ne produisent pas d'hémolyse. Les chiffres trouvés par les deux auteurs furent du reste assez voisins : le titre de la solution, isotonique au sang, de chlorhydrate de cocaïne, trouvé par la méthode du point de congélation, est de 5 gr. 8 % ; trouvé par la méthode des globules rouges, il est de 6 gr. %¹.

Les travaux de RHODE concordent encore avec ceux de BRAUN pour ce qui est des résultats anesthésiques. Pour les deux auteurs, les concentrations nettement actives trouvées sont, pour la cocaïne 1 pour 1.000, et pour la novocaïne 1 pour 100.

Pour terminer, disons que ces travaux de RHODE n'ont pas confirmé la théorie qui attribue aux antipyrétiques une action élective sur les terminaisons nerveuses. L'auteur attribue donc l'action antipyrétique à une action sur le système nerveux central.

Depuis la mise au point de RHODE quelques auteurs ont encore utilisé la méthode des ampoules :

GOTTLIEB (89), 1923, a étudié la valeur des isomères optiques et stéréochimiques de la cocaïne.

KOCHMANN (125), en 1926, et un de ses élèves WAGNER (288), en 1925, proposèrent pour donner une idée véritablement complète de la valeur d'un anesthésique, d'exprimer cette valeur par un coefficient. Ce « coefficient d'utilisation » (W) est directement proportionnel à la dose toxique mortelle minimum et inversement proportionnel à la concentration limite trouvée par la méthode des ampoules. Cette concentration limite est celle qui, par injection sous-cutanée de 0 cc. 4, produit une anesthésie d'une durée de deux minutes. Les essais de ces auteurs ont porté sur des corps nombreux parmi lesquels il faut citer des substances de préparation récente : psicaïne, tutocaïne...

Enfin en 1927, H. STEIDLE (266) a constaté en utilisant la méthode des ampoules que l'action des combinaisons thiophéniques de cocaïne, de stovaine... est au moins aussi forte que celle des combinaisons benzoylées de ces mêmes corps.

La même année, KINGO TOMINAGA et INOSUKE HAYASHI (273) consta-

1. Il est intéressant de faire, à la suite de RHODE, les constatations suivantes. Par calcul, en tenant compte du poids moléculaire (339,5) du chlorhydrate de cocaïne, on trouve, comme titre de la solution isotonique, 5,2 % en supposant une ionisation complète et 10,4 % en supposant une ionisation nulle. Le chiffre trouvé par expérience (5,8 à 6 %) montre donc que la solution de chlorhydrate de cocaïne est presque complètement dissociée.

Pour le chlorhydrate de novocaïne (novocaïne officinale, p. m. = 272) on trouve par calcul si l'ionisation est complète une teneur de 4,1, et si l'ionisation est nulle une teneur de 8,2. La novocaïne étant par elle-même hémolytique, la technique des globules rouges est inutilisable. Par l'autre technique on trouve expérimentalement une teneur de 5,45 %. Le chlorhydrate de novocaïne, d'après ces données, est donc nettement moins dissocié en solution aqueuse que le chlorhydrate de cocaïne.

tèrent, par injections intradermiques, que la cocaïne et la psicaïne présentent sensiblement la même valeur, valeur supérieure à celle de la novocaïne et de la tutocaïne.

Nous voyons donc que la méthode des « ampoules » a été et est encore fort employée. Nous avons dit qu'on ne savait au juste si elle s'adressait aux terminaisons nerveuses ou aux fibres nerveuses elles-mêmes. En fait, la plupart des auteurs admettent que les résultats qu'elle donne tiennent le milieu entre les résultats trouvés sur le nerf et ceux qu'on trouve sur les muqueuses. C'est donc une méthode hybride, et dont les résultats sont assez peu utilisables en pratique, d'autant moins utilisables que, comme nous le verrons plus loin, les résultats trouvés sur le nerf sont toujours très différents de ceux qu'on trouve sur les muqueuses. Cette méthode n'est vraiment utile que pour nous renseigner sur la valeur des corps utilisés dans l'anesthésie chirurgicale superficielle, telle que celle préconisée autrefois par SCHLEICH (237) ou par RECLUS (211) (injections traçantes).

Nous n'insisterons pas sur les défauts que cette méthode présente : possibilités d'erreurs dues aux variations de sensibilité des sujets, erreurs dues aux phénomènes d'auto-suggestion... Nous noterons simplement que cette technique, appliquée à l'homme, déjà désagréable quand il s'agit d'étudier un corps connu, deviendrait dangereuse si on l'employait sans précaution à l'étude des corps inconnus. Des accidents, parfois graves, de nécrose par injection de composés caustiques pourraient en résulter.

β) *Injections intradermiques sur les animaux.* — Pour obvier à ce dernier inconvénient, quelques expérimentateurs ont cherché à substituer à l'homme certains animaux à sang chaud. Il ne semble pas que cette substitution ait constitué un progrès, au point de vue de l'exactitude du procédé. En effet, s'il est déjà difficile pour l'homme de percevoir objectivement, avec netteté, les diminutions de sensibilité produites par des anesthésies légères, il est encore bien plus difficile d'interpréter avec précision les réactions de l'animal. De plus ces techniques sont moins bien décrites que les précédentes. Elles insistent notamment assez peu sur le mode d'injection. Certaines d'entre elles utilisent même de simples injections sous-cutanées.

AKIL MOUKTAR (5), en 1909, étudiant l'action des alcaloïdes de l'opium sur les terminaisons sensibles cutanées, a utilisé le cobaye. Il effectuait des injections sous-cutanées à l'endroit le plus sensible de l'animal, c'est-à-dire dans la région lumbo-dorsale. Il constatait, par contact léger des poils à demi coupés, qu'il se produisait des mouvements réflexes des muscles, mouvements qui se trouvaient diminués et même supprimés, après injection d'une substance anesthésique active.

PIQUAND et DREYFUS (196), en 1910, utilisèrent le lapin. Ils injectaient dans le derme 4 cc. de solution anesthésique, de façon à circonscrire un petit cercle de peau d'environ 5 cm. de diamètre, et suivaient l'évolution de l'anesthésie en faisant de fortes piqûres à l'endroit traité. Utilisant des

solutions de même titre, à 1 et 2 %, ils comparaient les durées d'anesthésie. Ils étudièrent ainsi et comparèrent la cocaïne, la stovaïne, la tropacocaïne, l'alypine, la novocaïne, et le mélange novocaïne adrénaline.

WICKI (296), en 1913, a étudié de très nombreuses substances : alcaloïdes de l'opium, antipyrétiques, anesthésiques locaux, substances à activité cardiaque, extraits de plantes, sulfates, nitrates, chlorures, aurates, bromates, carbonates et bicarbonates de bases diverses, hydroxydes et acides. Ses essais étaient effectués, aussi, par injection sous-cutanée au cobaye. Il constata que cette méthode était nettement insuffisante pour mettre en évidence les actions anesthésiques faibles. De plus il vit que la peur éprouvée par l'animal le rendait très excitable, ce qui rendait souvent les résultats contradictoires.

En 1919, SEIKO KUBOTA (136), étudiant l'allocaïne, chercha à déterminer le pouvoir anesthésique en injection sous-cutanée au lapin. Il dénuda la peau symétriquement des deux côtés de l'animal et injecta sous la peau, d'un côté, 0 cc. 5 de la solution à essayer et, de l'autre, la même quantité de sérum physiologique. Il pratiquait des excitations, normalement douloureuses, au moyen d'une aiguille et constatait pour les solutions fortes une diminution, puis une disparition des mouvements réflexes.

Enfin, en 1921, PITTINGER (197) appliqua au chien la méthode des ampoules cutanées et s'en servit pour étudier l'action de la stérilisation par la chaleur sur les anesthésiques locaux. Après avoir tondue la peau, il injectait superficiellement un centimètre cube exactement de la solution à essayer. Après une attente de cinq minutes, il appliquait sur l'endroit injecté un fil de fer chauffé au rouge d'un diamètre de 0 mm. 2, tordu en anse de 3 mm., et il notait les réactions de l'animal : signes de douleur, irritation. Pour l'auteur cette méthode serait sensible à 7 % près. Il constata que la quantité minimum capable de produire l'anesthésie est pour la cocaïne de 6 mmgr., et pour la novocaïne de 70 mmgr. Il crut pouvoir conclure de ses expériences que ni la chaleur (115° pendant 15 minutes) ni le temps (trois mois) ne détruisent les solutions anesthésiques locales.

γ) *Anesthésie de la peau de grenouille par imbibition.* — Par application d'une solution anesthésique sur la peau de grenouille, il se produit, contrairement à ce qui se passe sur l'homme ou sur les animaux à sang chaud, une absorption rapide du produit et une anesthésie de la région.

Ce phénomène a été vu pour la première fois par ALMS (9), en 1888. Cet auteur avait même constaté qu'il se produisait une phase d'hyperexcitabilité précédant l'anesthésie complète. Plus tard GRADENWITZ (90), en 1898, utilisa cette technique pour comparer entre elles les activités anesthésiques de la cocaïne, de l'holocaïne et de l'eucaïne. Il appliquait la solution sur la patte de la grenouille, et suivait l'anesthésie produite par excitation cutanée au moyen d'un acide faible (HCl à 0,16 %) et constatation de la présence ou de l'absence des réflexes de défense. D'après cet auteur, pour obtenir une anesthésie complète avec la cocaïne il faut utiliser une solution à 2 %.

La sensibilité est cependant déjà atténuée par contact avec une solution à 0 gr. 1 % ; dans ces conditions, en effet, les réflexes à l'acide ne sont pas supprimés, mais nettement diminués.

Cette méthode a été utilisée depuis par IMPENS (114), 1905, qui a montré que l'alypine était dans ce cas aussi active que la cocaïne. Elle a été utilisée de même par ISSEKUTZ (115), 1912. Mais il faut arriver à ZORN (303), 1913, pour avoir une mise au point vraiment précise de la technique.

ZORN (303), travaillant sous la direction de KOCHMANN, étudiait la valeur anesthésique des mélanges d'anesthésiques locaux. Il cherchait s'il y avait simple addition, ou « potentialisation » selon les données de BURGI (36).

Il mesura le pouvoir anesthésique en cherchant la concentration de l'anesthésique exactement suffisante pour rendre la peau d'une patte de grenouille (*Rana fusca*) insensible à une excitation acide produite au bout de dix minutes. Il donna un certain nombre de détails techniques importants.

Pour diminuer l'absorption de la substance par le courant sanguin, et écarter ainsi l'action possible sur les centres nerveux, il conseille d'enlever le cerveau et de ligaturer le cœur. On suspend l'animal au moyen d'un fil passant au travers de la mâchoire. On lave longuement les pattes au moyen d'une solution de chlorure de sodium à 0 gr. 65 %, puis on les laisse se reposer pendant cinq minutes dans cette solution, afin de permettre à l'animal de se remettre de l'excitation due à l'opération. Au bout de ce temps, on essaie si la préparation est normalement excitable. Pour cela, on essuie légèrement les pattes au moyen de papier filtre et on les porte séparément, pendant dix secondes, dans un verre de montre contenant de l'acide chlorhydrique à 0 gr. 3 %. Si le réflexe (mouvement d'essuyage) se produit normalement pour les deux pattes, on trempe l'une jusqu'au dessus du genou, pendant dix minutes, dans la solution anesthésique préparée dans l'eau salée à 0 gr. 75 %. L'autre patte, qui servira de contrôle, est maintenue dans la solution de chlorure de sodium à 0 gr. 65 %. Au bout de dix minutes, on lave les deux pattes, on les essuie et on fait l'essai à l'acide. Pour ceci, il suffit de plonger le *pied* dans la solution acide pendant dix secondes. Si la solution anesthésique est suffisamment active, la patte qui a subi son contact ne répond plus à l'excitation acide, alors que la patte témoin répond avec vivacité.

ZORN a reconnu que la patte témoin pouvait garder son excitabilité pendant un temps assez long, pendant plus de vingt-cinq minutes. Chaque grenouille n'était utilisée qu'une fois.

Malgré toutes les précautions prises par l'auteur, les essais effectués avec la cocaïne ne donnèrent pas de bons résultats. Les essais analogues poursuivis sur la stovaine furent un peu plus favorables mais encore insuffisants. L'auteur renonça donc à la méthode de la peau de grenouille et choisit, comme nous le verrons plus loin, l'étude des réactions produites sur le nerf moteur.

En 1914; K. FROMHERZ (80), étudiant la relation qui existe entre l'action

physiologique et la constitution chimique des anesthésiques locaux, et en particulier des dérivés du phényluréthane, employa, entre autres méthodes, l'essai sur la peau de grenouille. FROMHERZ ne donne pas de grands détails sur la technique suivie. Il note cependant qu'il vaut mieux prendre comme test de l'anesthésie non pas le temps nécessaire à l'abolition de l'excitabilité, mais la concentration minimum capable de produire une anesthésie nette. Il constate que les résultats obtenus par cette méthode sont sensiblement les mêmes que ceux qu'on obtient sur la cornée du lapin, et il donne la préférence à cette seconde méthode.

En 1918, SOLLMANN (259), dans son étude complète des anesthésiques locaux, reprit la méthode d'essai sur la peau de grenouille. Il attribua les résultats douteux, trouvés par les auteurs précédents, au fait que ces auteurs avaient choisi comme critérium de l'anesthésie, non pas une abolition nette, mais plutôt un affaiblissement des mouvements réflexes. Il proposa donc la méthode suivante. On décapite la grenouille en lui laissant la mâchoire inférieure, on excise le cœur, on suspend l'animal par la mâchoire inférieure et on immerge chaque patte dans une petite fiole contenant 6 à 8 cc. de la solution anesthésique, cette solution arrivant à peu près à la moitié du genou. Un emplâtre adhésif, en manchette, empêche la grenouille de retirer ses pattes de la solution. Après dix minutes de contact, on retire les pattes et on les plonge dans une solution d'acide chlorhydrique décinormale, si l'animal réagit par une contraction rapide de la patte, on lave à l'eau et on replace la patte dans la solution anesthésique. On répète cette technique toutes les dix minutes jusqu'à ce que la paralysie soit complète. On cesse au bout d'une heure si ce résultat n'est pas obtenu. Pour s'assurer que les réflexes centraux sont restés intacts, on vérifie que ces réflexes sont bien déclenchés par application de l'acide au-dessus du niveau immergé dans la solution anesthésique. L'efficacité relative des anesthésiques est obtenue en tenant compte soit du temps nécessaire pour qu'il y ait, à concentration égale, complète paralysie, soit de la concentration nécessaire pour que se produise, dans un temps égal, le même résultat. L'auteur admet comme exacts les chiffres donnés par cette méthode.

Il étudie ainsi un certain nombre d'anesthésiques locaux : Ch^{te} de cocaïne, novocaïne, tropacocaïne, alypine. Il étudie aussi d'autres corps présentant certaines propriétés anesthésiques : KCl, Ch^{te} de quinine, urée, antipyrine. Il cherche l'accroissement d'efficacité produit par l'alcalinisation, l'influence de l'addition de sels de potassium, de l'addition d'adrénaline, et l'influence du mélange des différents anesthésiques. Il rapproche nettement les résultats obtenus sur la peau de grenouille des résultats obtenus sur les muqueuses.

Il constate, en outre, que les résultats, qui expriment l'efficacité relative, sont différents suivant que l'on considère les premières minutes ou les minutes ultérieures de l'anesthésie. Il pense donc qu'il existe des anesthésiques à pénétration rapide, tels que la cocaïne, et des anesthésiques à pénétration lente, comme la tropacocaïne, ou même très lente, comme la novocaïne.

D. I. MACHT (172), en 1918, mit en évidence l'action anesthésique locale de l'alcool benzylique. Il utilisa pour ceci, entre autres méthodes, l'action sur la peau de grenouille.

En 1919, SEIKO KUBOTA (136), pour étudier l'allocaine S, utilisa la méthode de la peau de grenouille. Il proposa, au lieu d'exciser ou de ligaturer le cœur, de lier simplement les deux artères iliaques.

PROTZ (207), en 1920, reprit les travaux de O. GROS (94) et étudia, non plus sur les nerfs comme l'avaient fait O. GROS et LÆWEN (168), mais sur la peau de grenouille, l'influence de l'alcalinisation. Il utilisa, à peu près, la méthode décrite par ZORN (303). Il définit cependant avec plus de netteté l'action anesthésique finale. Il porta le temps de contact acide de dix secondes à soixantes secondes. Il constata que les techniques employées pour supprimer la circulation font perdre plus rapidement à l'animal son excitabilité normale. Il vit d'autre part que l'action centrale, par absorption de l'anesthésique, est moins à craindre que ne pensaient les auteurs précédents, puisqu'elle ne se produit, dans les cas les moins favorables, qu'au bout de deux heures. Il proposa donc de ne pas arrêter la circulation du sang, de se borner à faire saigner l'animal le plus possible après l'ablation du cerveau. Il conseilla enfin d'effectuer toujours des essais de courte durée, d'agir à température constante, par exemple à 16°, et d'effectuer les solutions des anesthésiques dans l'eau salée à 0,45 %.

Il compara, en outre, les sensibilités de *Rana esculenta* et de *Rana temporaria*, et constata que cette dernière est moins sensible à l'excitation acide, mais plus sensible à l'action anesthésique.

PROTZ (207) a étudié ainsi des solutions de novocaïne, de cocaïne, d'alypine, d'acoïne et ces mêmes solutions additionnées de partie égale de solution de bicarbonate de soude à 1 %. Il constata que les solutions d'alypine et de cocaïne agissent bien plus rapidement et plus fortement que celles de novocaïne. Il montra d'autre part que toutes ces solutions additionnées de bicarbonate de soude présentent une activité nettement plus grande. Il donna une place toute spéciale à l'alypine comme anesthésique de surface.

Depuis les travaux de PROTZ, quelques autres auteurs ont encore utilisé la technique de la peau de grenouille.

FROMHERZ (81), en 1922, a publié de nouvelles expériences, où il appliqua certains des conseils donnés par SOLLMANN et par PROTZ. Il attendit que se produise l'abolition nette du réflexe, sans tenir compte du retard ou de la lenteur du mouvement. Il conseilla d'utiliser *Rana temporaria* de préférence à *Rana esculenta*. Enfin il se contenta de détruire le cerveau par piqûre à la nuque. « Il se produit ainsi, dit-il, un affaiblissement de la circulation qui ne change pas sensiblement la marche de l'essai. Alors que l'excision du cœur nuit à l'action anesthésique, et peut même rendre la préparation tout à fait inutilisable. »

GRAF (91), en 1923, étudia des dérivés des amines protéinogènes et particulièrement les éthers leucinoliques N alcoylés de l'acide para-aminobenzoïque. Il utilisa la méthode de la peau de grenouille, introduisant dans la

technique une modification qui, pour lui, est importante : Après une immersion de durée définie dans la solution anesthésique, il lave la patte, et avant de l'introduire dans la solution irritante (acide acétique à 3 %) il attend un nombre de minutes déterminé. De plus il tient compte du temps, en secondes, au bout duquel apparaît le réflexe après contact de l'acide. On voit donc que, contrairement aux auteurs précédents, il ne prend pas comme test la suppression ou une diminution nette du réflexe. Il semble admettre, *a priori*, qu'avant d'être supprimé le réflexe est retardé, et retardé d'autant plus que l'action anesthésique est plus grande. L'auteur remarqua, en outre, que la diffusion dans la peau de grenouille était notablement plus lente que dans la cornée.

GOTTLIEB (89), en 1923, étudia, sans donner de détails, l'action de la cocaïne et de ses isomères sur la peau de grenouille.

LACHE (140), en 1925, détermina, par la technique de ZORN (303), la valeur d'un certain nombre d'anesthésiques locaux et compara les résultats trouvés, comme nous l'avons dit, aux chiffres trouvés par essais sur le cœur et l'intestin. Il prit comme base d'appréciation le temps au bout duquel agit une solution d'anesthésique à 2,5 %, ainsi que la concentration minimum capable de produire l'anesthésie au bout de dix minutes.

JENSEN et HIRSCHFELDER (117), 1925, étudièrent la saligénine. Leur excitant acide était une solution d'acide sulfurique à 1 %. Ils essayèrent s'il y avait persistance du réflexe, à intervalles variables : toutes les trente secondes pendant les deux premières minutes d'immersion dans la solution anesthésique, puis toutes les minutes pendant les cinq minutes suivantes, enfin à intervalles réguliers toutes les cinq minutes.

STEIDLE (266), 1927, utilisa la méthode pour l'étude de ses combinaisons thiophéniques. Il recommanda de décapiter la grenouille et de la laisser 18 à 24 heures en repos avant de faire l'essai.

CARBONARO (39), 1927, compara l'action de la psicaïne à celle de la cocaïne sur grenouille intacte et sur grenouille décérébrée. Il employa comme excitant soit des pincements, soit l'immersion dans une solution d'acide acétique à 5 ou 10 %. L'auteur constata, contrairement aux auteurs précédents, des phénomènes d'intoxication générale rapidement produits par l'immersion de la patte. Ces phénomènes se produisaient dans des solutions de psicaïne à 0,50, 1 %, et même par applications localisées de l'anesthésique au moyen de papier buvard ou de morceaux de coton hydrophile. Il pensa que, sur la peau de grenouille, la psicaïne, quoique très active, était légèrement moins active que la cocaïne.

Nous voyons donc que la méthode de la peau de grenouille a été utilisée pour effectuer de nombreux travaux. Il semble cependant, d'après les auteurs qui ont tenu à l'étudier de très près, comme ZORN, que les résultats qu'elle fournit ne sont pas réguliers. Ils sont en tous cas toujours voisins de ceux qu'on obtient sur les muqueuses ou sur la cornée. Il est encore à noter que, malgré des travaux très sérieux comme ceux de ZORN, PROTZ, SOLLMANN, la technique n'est pas encore absolument fixée.

b) *Action sur les terminaisons nerveuses des muqueuses.*

α) *Anesthésies des muqueuses buccale et nasale.* — L'essai sur la langue est certainement le premier qu'on ait utilisé et qu'on utilise encore pour mettre en évidence les propriétés anesthésiques locales d'un corps. Les chimistes font généralement cet essai sur eux-mêmes dès qu'ils ont préparé un corps nouveau capable de présenter quelque intérêt. Malheureusement, comme nous le verrons, il est difficile de demander à cet essai des résultats quantitativement exacts.

Dès 1857, S. P. PERCY (195) constata que le chlorhydrate d'érythroxyline (cocaïne) possédait la propriété singulière d'émousser et de paralyser la sensibilité de la langue. Plus tard cette propriété fut retrouvée, précisée, et utilisée par de nombreux auteurs. FAUVEL et COUPARD (67), 1878, ANREP (11), 1880, ADDUCCO et MOSO (4), 1886, KOLLER (131), 1887, signalèrent cette propriété, et ce dernier auteur montra nettement que les sensations de fourmillement produites sur la pointe de la langue sont en réalité de véritables phénomènes d'anesthésie, parfaitement comparables aux phénomènes d'anesthésie cornéenne qu'il venait de découvrir. De plus, ces auteurs montrèrent qu'il y avait, en même temps, suppression plus ou moins complète des sensations gustatives.

Depuis, la plupart des auteurs signalèrent, pour tous les corps qu'ils étudièrent, l'action anesthésique produite sur la muqueuse linguale. Citons quelques-uns de ces essais pris parmi les plus récents.

MACHT (172), en 1918, constata que l'alcool benzylique en solution dans l'eau à 1 % produit sur les lèvres, la langue ou les gencives, d'abord une action irritante, puis une anesthésie complète qui peut durer deux heures.

SOLLMANN (265), en 1919, reprit ces essais, et leur donna plus de précisions : « En gardant dans la bouche, pendant une minute, 5 cc. de solution aqueuse d'alcool benzylique à 1 %, on observe une sensation de picotement de la langue, analogue à celle que produit l'aconit. On constate enfin une très légère anesthésie, et le flux salivaire se trouve fortement augmenté ».

Il essaya aussi l'action anesthésique sur les muqueuses des gencives, et trouva dans ce cas des résultats plus précis : « On sature un tampon de coton de la solution anesthésique et on le place entre la lèvre et la gencive, au niveau de la deuxième incisive. On essaie la sensibilité, à intervalles de 1 à 2 minutes, par contact avec la pointe d'un crayon. On constate ainsi les faits suivants : la sensation initiale, assez irritante, est suivie rapidement de la sensation spéciale d'anesthésie, puis, si on enlève le coton, la sensibilité normale revient assez vite. »

SOLLMANN obtint les résultats suivants : avec l'alcool benzylique pur, l'anesthésie est complète au bout d'une minute, avec des solutions aqueuses, à 1 ou 2 %, l'anesthésie est incomplète, avec une solution à 0,5 % il ne se produit aucune anesthésie. Il constata en outre que les solutions aqueuses d'alcool benzylique perdaient rapidement leur efficacité anesthésique et

ceci d'autant plus vite que la réaction était plus alcaline. SOLLMANN utilisa encore cet essai sur les gencives pour étudier les anesthésiques peu solubles : anesthésine, cycloforme, néoorthoforme et propésine.

En 1919, SEIKO KUBOTA (136), par application sur la muqueuse linguale d'une solution d'allocaïne S à 1 ou 3 %, perçut d'abord un goût amer puis une anesthésie qui se prolongea pendant 15 à 25 minutes. Il constata qu'avec des solutions plus fortes la langue était presque paralysée.

En 1920, HJORT et KAUFFMANN (109) et HJORT et EAGAN (108) constatèrent, avec le phénylméthylcarbinol et le phényléthylcarbinol la production, sur la pointe de la langue, d'abord d'une sensation brûlante, puis d'une anesthésie complète, disparaissant rapidement sans laisser de traces.

En 1921, THOMS et RITSERT (272) étudièrent l'action de quelques dérivés de l'anesthésine sur la muqueuse linguale.

En 1924, SEIFFERT et ANTHON (249) montrèrent que l'anesthésie créée sur la pointe de la langue par la tutocaïne est sensiblement deux fois moins intense que l'anesthésie produite par la cocaïne au même titre.

En 1927, STEIDLE (266) essaya l'activité de ses combinaisons thiophéniques sur la muqueuse linguale. La sensation anesthésique, précédée d'une légère brûlure, est un peu plus tardive que pour la cocaïne.

Pour terminer, signalons les essais de CARBONARO (39), en 1927. Il appliqua sur lui-même, à l'aide de petits carrés de papier filtre, des solutions de psicaïne à 2 et 5 %. Les papiers étaient maintenus, pendant cinq minutes, sur la voûte du palais et sur la pointe de la langue. Des solutions de cocaïne, aux mêmes titres, étaient essayées comparativement. Dans les deux cas, l'auteur obtint, après une légère sensation cuisante, une anesthésie nette de la région traitée. Cependant la psicaïne produisait une hyperémie faible alors que la cocaïne provoquait une ischémie assez forte. La cocaïne produisait, d'autre part, une anesthésie plus forte.

D'autres essais furent faits sur la muqueuse nasale. Signalons simplement les essais de SEIFFERT et ANTHON (215). Ces auteurs enduisirent une narine avec une solution de tutocaïne à 5-10, ou 20 gr. %, et l'autre narine avec une solution de cocaïne au même titre. Ils virent que pour la tutocaïne l'anesthésie s'établissait moins rapidement, mais finissait par être aussi intense qu'avec la cocaïne. Pour les deux produits ils observèrent de l'anémie locale et un resserrement des muqueuses. Ils essayèrent même l'action sur la muqueuse nasale irritée, dans un cas de rhinite. Ils appliquèrent cocaïne ou tutocaïne, en solution à 20 %, au maximum du catarrhe, alors que les symptômes (sécrétion très abondante, avec éternuements fréquents et gonflement) étaient très nets. Pour la tutocaïne ils constatèrent une anesthésie plus tardive, mais plus prolongée, qu'avec la cocaïne. L'arrêt de la sécrétion et l'action décongestionnante se produisaient également avec les deux produits. La sensation subjective était même un peu plus agréable pour la tutocaïne que pour la cocaïne.

β) *Action sur le goût et sur l'odorat.* — La sensation d'anesthésie à la douleur et au toucher n'est pas le seul symptôme qui traduise l'action des anesthésiques locaux sur la langue.

ANREP (11), ADDUCCO et MOSO (4), comme nous l'avons vu, avaient déjà signalé en dehors de la diminution de sensibilité la suppression des sensations gustatives et particulièrement de la saveur amère.

Ce problème a été étudié depuis par d'autres auteurs :

L. E. SHORE (242), 1892, a essayé l'action de la cocaïne sur les diverses qualités du goût, exprimées par les saveurs à la quinine, à la glycérine, au chlorure de sodium et aux acides. Il a trouvé que ces différentes sortes de sensibilité ne disparaissaient pas en même temps. D'après lui disparaissent successivement : 1° la sensibilité douloureuse, 2° la saveur amère, 3° la saveur sucrée, 4° la saveur salée, 5° la saveur acide et enfin les perceptions tactiles.

KIESOW (121), en 1894, a effectué des recherches quantitatives, en déterminant sur lui-même et sur d'autres personnes les seuils d'action pour la quinine, le sucre, le chlorure de sodium et l'acide chlorhydrique. Trois minutes après application d'une solution de cocaïne à 0,5 % la sensibilité à la quinine était réduite au cinquantième, la sensibilité au sucre était diminuée de moitié, alors que la saveur salée et la saveur acide n'étaient pas influencées. Après application d'une solution à 2 %, le goût de la quinine était complètement aboli, la sensibilité au sucre et à l'acide était diminuée de 10 fois, et la sensibilité au sel de 4 fois. La saveur salée était donc dans ce cas la moins influencée, ce qui ne s'accorde pas d'une façon absolue avec les résultats trouvés par SHORE. Cependant les différences individuelles sont telles que les dernières saveurs perçues peuvent fort bien être chez les uns les saveurs acides et chez les autres les saveurs salées. Ces différences individuelles furent spécialement mises en évidence par OHRWALD (192), en 1891.

En raison de ces différences individuelles, les essais quantitatifs, effectués depuis par plusieurs auteurs, sont, malgré toutes les précautions prises, incapables de donner des résultats vraiment objectifs et exacts. Citons cependant deux de ces essais.

Remarquons qu'ils confirment, pour d'autres corps que la cocaïne, les résultats trouvés par SHORE et KIESOW.

En 1923, ABELIN (1), pour étudier l'activité de la phényléthylamine et de quelques-uns de ses dérivés, appliqua des solutions à 0,5 % sur la langue pendant quatre minutes. Il constata que dans ces conditions les diverses saveurs se trouvaient totalement supprimées : saveur sucrée (essai d'une solution de sucre à 20 %), saveur salée (sel à 10 %), saveur amère (quinine à 2 %), saveur acide (acide tartrique à 2 %). A la fin de l'anesthésie les sensibilités réapparaissaient dans l'ordre suivant : d'abord sensation acide, puis sensation salée, puis, en même temps et plus tardivement, sensations amère et sucrée.

Enfin en 1926, S. BJORKMANN, GUNNAR WIBERG et C. G. SANTESSON (25),

pour étudier les forces anesthésiques comparées de la cocaïne et de la psicaïne, à différents pH, essayèrent l'action sur le goût. Le sujet, après avoir essuyé soigneusement sa langue, en trempe le bout dans la solution à essayer, et maintient le contact pendant 1 ou 2 ou 3 ou 5 minutes. Le sujet se rince alors la bouche, et on lui applique, au pinceau, sur le bout de la langue, chacune des quatre solutions suivantes : solution de saccharose à 40 %, de chlorure de sodium à 10 %, d'acide sulfurique à 2 %, et de chlorhydrate de quinine à 1 %. Après chaque application le sujet se rince la bouche. Il est alors facile, en notant exactement les temps, de suivre la marche de l'anesthésie pour chacune des sensations gustatives étudiées : goût sucré, goût salé, goût acide et goût amer. Le sujet ignore quelle substance lui est soumise. On s'arrête dès qu'il reconnaît le goût de la solution présentée.

Les auteurs firent les mêmes constatations que ABELIN. Ils constatèrent que la saveur acide revenait très vite, puis la saveur salée, puis la saveur sucrée et enfin la saveur amère. Ils constatèrent, dans tous les cas, que l'anesthésie due à la psicaïne durait plus longtemps que celle qui était due à la cocaïne. Ils crurent voir en outre que cette supériorité de la psicaïne s'accroissait quand le contact anesthésique était prolongé. Ce fait démontrerait, d'après ces auteurs, que le tartrate de pseudococaïne droite pénètre plus lentement dans la cellule que le chlorhydrate de cocaïne ordinaire.

L'application sur la muqueuse nasale, avec suppression de la sensibilité olfactive, a été peu étudiée. Cette sensibilité est, en effet, assez faible chez les hommes civilisés, et il est assez difficile de différencier ses qualités diverses. Cependant ZWAARDEMAKER (304), 1889, a pu constater que la cocaïne aiguise d'abord le sens de l'odorat (hyperesthésie olfactive) avant de produire une anosmie passagère pour les diverses impressions olfactives suivantes : ammoniaque, acides, musc, asa foetida, essences diverses... L'auteur a constaté qu'après insufflation d'un demi-centimètre cube de poudre de cocaïne à 20 % la sensibilité olfactive est diminuée de 99 pour 100, un quart d'heure après l'insufflation l'action commence à céder et au bout d'une heure, on ne perçoit plus qu'une diminution légère.

Il ne semble pas qu'on ait songé à utiliser ces phénomènes pour mesurer la valeur anesthésique locale des succédanés de la cocaïne.

c) Action sur les terminaisons nerveuses de la cornée.

α) *Essai des anesthésiques solubles dans l'eau.* — 1) *Action sur la cornée des animaux.* L'anesthésie de la cornée, avec suppression du réflexe cornéen, est un des phénomènes les plus typiques, et les plus utilisés, de l'action physiologique des anesthésiques locaux.

Le phénomène anesthésique proprement dit, déjà vu en 1880, par COUPARD et BORDERAU (54), a été mis vraiment en évidence par l'oculiste viennois K. KOLLER (131), en 1887. En 1893, E. BERGER (19), rappelant les travaux de GOLDSCHIEDER, montra que la cocaïne produit, dans la con-

jonctive de l'œil, d'abord l'abolition de la sensation de tact, et seulement ensuite celle de la sensation thermique.

Les phénomènes qui accompagnent l'anesthésie ont été constatés depuis plus longtemps. La vaso-constriction produite par la cocaïne en application sur l'œil avait été constatée par les tout premiers observateurs. La dilatation pupillaire avait été observée pour la première fois sur l'homme par TSCHUDI (278), en 1846 (action d'un extrait très concentré de feuilles de coca). MORENO Y MAÍZ (185), sur la grenouille, SCHROFF (243), ANREP (11), MOSO (188) et COUPARD et BORDERAU (54), sur les animaux supérieurs, avaient fait la même constatation. L'exophtalmie avait été observée sur la grenouille par MORENO Y MAÍZ (185), sur l'homme par SCHENKL (236) et sur les animaux supérieurs par VULPIAN (287), SCHOLER (241) et DURDUFI (65).

Ces phénomènes de vasoconstriction, de dilatation pupillaire et d'exophtalmie, si nets avec la cocaïne, ne se produisent pas de façon aussi intense, ou même font complètement défaut, avec les succédanés de la cocaïne. Les phénomènes anesthésiques, marqués par l'absence de réaction à l'excitation tactile ou douloureuse, nous intéresseront donc beaucoup plus.

L'action sur la cornée a été depuis très longtemps utilisée pour évaluer l'activité anesthésique.

En 1890, POULSSON (202) étudia quelques dérivés nouveaux de la cocaïne (homoéthylcocaïne... cinnamylcocaïne, isotropylcocaïne), et appliqua des solutions de ces corps sur les yeux de lapin, de chien et de chat. Il constata des différences dans la profondeur et surtout dans la durée de l'anesthésie.

En 1907, MERCK (180) chercha jusqu'à quel point la stérilisation détruisait les solutions de chlorhydrate de cocaïne. Il utilisa pour ceci la cornée du lapin et celle du chien.

Après avoir constaté que les solutions à 2 %, stérilisées, étaient encore actives et ne déterminaient pas d'irritation, il chercha si elles n'avaient pas perdu de leur activité. Des solutions chauffées à 1, 0,4, 0,3, 0,2 % furent appliquées sur des yeux de lapin, à raison de 2 gouttes pour chaque œil. Pour les deux premières solutions l'anesthésie était complète ; pour la solution à 0,3 %, il fallait deux instillations ; pour la solution à 0,2 %, il fallait le plus souvent quatre instillations. Des solutions non chauffées furent essayées dans les mêmes conditions. Les trois premières se comportèrent de façon identique. Mais la solution à 0,2 % se montra légèrement plus active, puisque trois instillations suffirent pour donner l'anesthésie complète. MERCK constata donc une diminution, mais très légère, dans l'activité des solutions chauffées. Remarquons que l'auteur n'a pas donné dans sa publication la définition de ce qu'il a appelé « anesthésie complète ».

En 1910, G. PIQUAND et L. DREYFUS (196) étudièrent l'anesthésie cornéenne du lapin, en cherchant le moment de disparition du réflexe cornéen et le temps nécessaire pour son retour. Ils étudièrent ainsi l'action de la cocaïne, de la stovaine, de la tropacocaïne, de l'alypine, de la novocaïne et de la novocaïne adrénaline.

Les auteurs donnent peu de détails sur la technique suivie. Notons, cependant, qu'ils agissent par comparaison, et placent une solution sur un œil, et une solution différente sur l'autre.

En 1912 et 1913, MORGENROTH et GINSBERG (187) étudièrent, sur la cornée du lapin, l'action anesthésique locale des alcaloïdes du quinquina et de leurs dérivés. Ils essayèrent des solutions aqueuses des sels de l'éthylhydrocupréine, de l'hydroquinine, de la quinine, des solutions huileuses de base éthylhydrocupréine, de base cupréine, des solutions aqueuses de chlorhydrates d'isopropyl, d'isoamyl et d'isobutylhydrocupréine. Ils donnèrent les règles à suivre pour obtenir des résultats constants. Après avoir coupé les cils et les poils autour de l'œil du lapin, on emplit de liquide anesthésique le sac formé par la paupière inférieure, et on maintient le sac ainsi rempli pendant une minute avant de remettre le lapin en liberté. On recherche l'anesthésie en touchant fortement la cornée avec une sonde et on voit s'il y a, ou non, déclenchement du réflexe cornéen. Comme base de comparaison les auteurs recommandèrent de prendre comme équivalentes les concentrations minima, de chacun des anesthésiques, capables de donner l'*anesthésie normale*, c'est-à-dire une « anesthésie complète se prolongeant pendant une demi-heure à une heure et demie ».

Enfin, pour éviter les erreurs dues aux variations individuelles des animaux, les auteurs recommandèrent d'effectuer des essais comparatifs sur les deux yeux du même lapin, et de faire un grand nombre d'essais. Ils constatèrent en outre qu'il est très difficile de déterminer les simples diminutions de sensibilité.

De leurs résultats, retenons que des solutions aqueuses, à 20 %, de Ch^{te} d'éthylhydrocupréine ou de Ch^{te} d'hydroquinine, sont capables de donner des anesthésies complètes extrêmement longues de 10 et même de 15 jours.

Les sels de quinine se différencient ainsi nettement des véritables anesthésiques locaux, succédanés de la cocaïne, qui se montrent incapables de donner, même à très haute concentration, des anesthésies d'une durée dépassant 1 ou 2 heures.

Les auteurs comparèrent entre elles les concentrations « anesthésiques normales » des corps qu'ils étudiaient. Ces solutions anesthésiques normales sont : chlorhydrate de quinine à 3 %, chlorhydrates d'hydroquinine et d'éthylhydrocupréine à 1 %, isopropylhydrocupréine à 0,125 %, isobutyl et isoamylhydrocupréine à 0,1 %. Les corps étudiés augmentent donc d'activité en même temps que leur poids moléculaire s'accroît. Nous verrons que, dans le cas des anesthésiques locaux, ce phénomène se retrouve assez régulièrement.

En 1914, FROMHERZ (80) étudia l'action des dérivés de la phényluréthane sur la cornée du lapin. Pour cela il introduisit des gouttes de solutions de ces corps dans le sac conjonctival, et, à l'aide d'un crin excitant fort, il détermina la concentration minimum capable de produire l'anesthésie complète, et mesura la durée de cette anesthésie. Il constata que ces concentrations minima actives sont très voisines des concentrations minima

actives sur la peau de grenouille. Il remarqua qu'il y avait augmentation de valeur anesthésique, et aussi du reste de toxicité, par substitution d'alcoyls supérieurs.

En 1918, SOLLMANN (260) étudia la technique de la cornée du lapin.

La méthode qu'il expose donne, d'après lui, des résultats remarquablement uniformes. Il a observé, écrit-il, toujours les points suivants : Le lapin est placé dans une cage étroite, mais confortable, la tête est libre, les cils autour de l'œil sont coupés. Le réflexe cornéen est essayé en touchant la cornée, près du centre, avec la pointe d'un crayon. On pince la paupière inférieure de façon à former une poche et on y introduit la pointe d'un compte-gouttes plein de solution anesthésique. On remplit ainsi le sac conjonctival et on le maintient plein pendant une minute, puis on retire la pipette et on lâche le lapin. *Après dix minutes* on essaie le réflexe par une pression légère de la pointe du crayon. Si le réflexe ne se produit pas, on appuie le crayon plusieurs fois contre la cornée, avec une pression modérée, en ayant grand soin de ne pas toucher les paupières ni les poils autour de l'œil. Si le réflexe se produit, au premier contact léger, on considère le résultat comme négatif. Si le réflexe se produit, mais lentement et après des pressions assez fortes et répétées, le résultat est interprété comme « anesthésie partielle ». Si le réflexe est absent, on admet qu'il y a « anesthésie complète ». Si au bout de la première période l'anesthésie est absente, ou seulement partielle, on remplit à nouveau le sac de la paupière inférieure, mais cette fois-ci on remet le lapin aussitôt en liberté. Les essais du réflexe et les applications d'anesthésique sont répétées toutes les dix minutes jusqu'à ce qu'on ait fait quatre applications. Quand l'anesthésie est devenue complète, on cesse les applications, mais on continue les essais du réflexe pendant cinquante minutes ou plus longtemps, et on observe le « temps du rétablissement » de la sensibilité normale, complète ou partielle.

SOLLMANN étudia ainsi le Ch^{te} de cocaïne, la novocaïne, la tropacocaïne, l'alypine, l'holocaïne, la β eucaïne, le chlorure de potassium, le chlorhydrate quinine urée, l'antipyrine. Il classa entre eux ces corps suivant plusieurs procédés. Il chercha, en premier lieu, la concentration minimum encore active, et par comparaison avec le chlorhydrate de cocaïne, pris comme unité, il établit le rapport d'efficacité. Ce rapport d'efficacité, par définition 1 pour le chlorhydrate de cocaïne, est de 1/16 pour la novocaïne, de 1/4 pour la tropacocaïne, de 1/4 pour l'alypine, de 1 pour l'holocaïne.

D'autre part, SOLLMANN classa ces corps suivant le temps nécessaire, après anesthésie complète, pour qu'il y ait retour complet de la sensibilité. Il obtint alors un nouvel ordre d'activité, car, dans les conditions des essais, l'excitabilité revient en 10 à 15 minutes pour la cocaïne et la tropacocaïne, en 20 à 30 minutes pour l'alypine, la β eucaïne, l'holocaïne, en 50 minutes pour la novocaïne. Enfin l'auteur, considérant que la concentration n'avait pas une part aussi nette qu'on pouvait s'y attendre sur la rapidité de l'ac-

tion anesthésique, laissa de côté la grandeur des concentrations minima actives. Il classa, cette fois, les corps étudiés en tenant compte uniquement du nombre d'applications faites à dix minutes d'intervalles, nécessaires pour obtenir une anesthésie complète. Il trouva alors le nouvel ordre suivant : tropacocaïne, alypine avec une application, β eucaine avec une à deux applications, et enfin cocaïne, novocaïne, et holocaïne qui nécessitent deux applications.

On voit, par cet exposé, que SOLLMANN a eu le mérite de donner une technique précise. Pourtant les conclusions qu'il en tire ne sont pas d'une très grande netteté.

On peut reprocher en outre à l'auteur d'effectuer un trop petit nombre d'expériences. Ainsi, pour le chlorhydrate de cocaïne, il ne donne que les résultats de cinq essais dont deux négatifs. Pour la novocaïne, il ne donne que les résultats de quatre essais dont un seul est positif, un autre étant dénommé incomplet, deux autres étant négatifs. Enfin, le temps de dix minutes, choisi par l'auteur, est bien trop long. En dix minutes, comme nous le verrons plus tard, des anesthésies déjà fortes peuvent fort bien avoir le temps de disparaître. Elles passeront donc complètement inaperçues.

L'auteur a vraisemblablement été guidé, pour l'établissement de sa méthode, par les essais de MORGENROTH et GINSBERG. Ces derniers auteurs avaient affaire à des sels de quinine qui peuvent produire des suppressions de sensibilité extrêmement longues. Ils pouvaient donc définir une « anesthésie normale » d'une demi-heure. Mais pour les anesthésiques locaux, du type de la cocaïne, une « anesthésie normale » de 10 minutes est encore trop longue.

En 1918, MACHT (172) étudia l'action anesthésique locale de l'alcool benzylique sur les yeux de lapin et de chien. Il constata que deux minutes après l'application d'une solution à 1 % on pouvait accrocher la cornée avec un forceps ophtalmologique, ou même la toucher avec une pointe, sans produire le réflexe de clignement de l'œil. L'irritation produite était faible.

En 1919, SOLLMANN (265) appliqua sa méthode à l'étude de l'alcool benzylique. Il se rendit alors compte que l'action de ce corps est peu prolongée, et il conseilla d'essayer la sensibilité non plus dix minutes, mais une minute seulement, après l'application. Il trouva, en comparant les concentrations minima, que l'alcool benzylique avait une activité presque égale à celle de la cocaïne. Mais contrairement à MACHT il signala que la douleur produite était notable.

La même année WICHURA (295) nota que l'eccaïne, en solution à 1 %, produit sur la cornée du lapin une anesthésie nette, sans qu'il y ait trace d'irritation épithéliale ou vasculaire, et SEIKO KUBOTA (136) constata que l'allocaïne, à 1 ou 3 %, produit d'abord une légère irritation de la conjonctive, puis bientôt une anesthésie nette, sans persistance de l'action irritante.

En 1920 HJORT et KAUFMANN (109) et HJORT et EAGAN (108), étudiant

le phénylméthylcarbinol et le β phényléthylol, cherchèrent, sans donner de détails techniques, la concentration minimum de ces corps qui anesthésie la cornée de lapin, et mesurèrent le temps nécessaire au retour de la sensibilité. Ils essayèrent la sensibilité cornéenne au moyen d'une sonde, en graduant la pression, et comparèrent les résultats obtenus avec ceux que donne la solution d'alcool benzylique. Ils virent que les corps essayés sont, sur l'œil, légèrement irritants et se rangent, par ordre d'activité décroissante, de la façon suivante : phénylméthylcarbinol, β phényléthylol, enfin alcool benzylique.

En 1921 BONAR et SOLLMANN (26), pour étudier les paraaminobenzoyl dinormalbutylaminoéthanol et propanol et le diéthylamino propyldiphénylaminocarbinol, utilisèrent, sur la cornée du lapin, la technique décrite, en 1918, par SOLLMANN (260). Ils comparèrent l'action des corps étudiés aux actions de la cocaïne, de la procaine, de l'holocaïne et de la β eucaïne. Ils mirent en évidence la haute valeur anesthésique du chlórhydrate, ou du succinate, de paraamino-benzoyldibutylaminopropanol (butyne), et constatèrent que cette substance n'est pas irritante, n'agit pas sur les vaisseaux, et ne dilate pas la pupille. Ils virent d'autre part que les deux autres corps sont nettement moins anesthésiques et beaucoup plus irritants.

En 1922, FROMHERZ (81), avec des méthodes nouvelles, reprit les essais qu'il avait effectués en 1914. Ayant constaté qu'il existe de grandes différences entre l'action sur la cornée et l'action sur le nerf, il essaya d'expliquer ces phénomènes. Il employa pour ceci trois méthodes : l'une qui utilise la peau de grenouille a déjà été examinée, l'autre qui utilise le nerf sensitif sera examinée plus loin, la troisième enfin, que nous allons voir, utilise la cornée. Il appliqua ces techniques à l'étude des actions de la cocaïne, de la novocaïne, de l'alcool phényléthylique, de la saligénine, de l'eucupine de la vuzine, et aussi à l'étude de corps nouveaux, éthers d'acide carbonique : éther mixte phénylique et diéthylaminoéthylique, éther mixte paraaminophénylique et diéthylaminoéthylique, éther mixte métaxylénique et diéthylaminoéthylique.....

Pour l'essai sur la cornée il apporta quelques détails nouveaux : Pour éliminer les facteurs individuels des animaux d'essai, il essaya sur un œil l'action d'un composé connu (cocaïne, novocaïne) et sur l'autre, simultanément, l'action du corps à étudier. Il détermina pour les deux yeux les concentrations limites capables de donner le seuil anesthésique, c'est-à-dire une anesthésie à peine perceptible, et compara les titres de ces solutions.

Confiant dans cette technique, l'auteur n'effectua qu'un très petit nombre d'essais comparés : deux pour l'éther mixte phénylique et diéthylaminoéthylique de l'acide carbonique, un seul pour l'éther mixte paraaminophénylique et diéthylaminoéthylique de l'acide carbonique... Remarquons qu'il serait légitime de procéder ainsi, s'il était prouvé que les deux yeux d'un lapin réagissent, au même moment, exactement de même façon. Malheureusement cette preuve n'apparaît pas dans les expériences que j'ai faites à ce sujet, expériences que nous examinerons plus tard.

En 1923, GOTTLIEB (89) utilisa la cornée du lapin pour comparer entre eux les isomères optiques et stéréochimiques de la cocaïne.

La même année GRAF (91) chercha à établir les relations qui existent entre la constitution chimique et le pouvoir anesthésique local des éthers leucinoliques N alcoylés de l'acide paraaminobenzoïque. Il appliqua au lapin les techniques mises au point et employées par NAGEL (190) et FREY (78), SCHUTER (247), KRUCHMANN (135), sur l'homme.

NAGEL (190) avait trouvé sur la cornée, outre la sensibilité à la douleur, une sensibilité nette au contact. On pouvait, d'après lui, mettre en branle cette dernière par simple attouchement avec l'extrémité d'un pinceau imbibé de solution isotonique à 37°. Quant à la sensibilité à la douleur, on pouvait la déclencher par pression de crins de différents diamètres, cette pression, prise au moment exact du fléchissement du crin, étant parfaitement constante et mesurable en poids. Ces faits, comme nous le verrons plus tard, furent utilisés par FREY (78) pour l'étude des anesthésies produites sur la cornée humaine.

GRAF (91), travaillant sur le lapin, ne pouvait pas penser à différencier sensibilité à la pression et sensibilité à la douleur, puisque l'animal répond uniquement par la fermeture de la paupière. Il employa pourtant les excitations préconisées par NAGEL, et utilisées par FREY. Ces excitations sont les suivantes :

R₁, produite par contact avec une pointe très fine de pinceau mouillé nécessitant pour être fléchi une pression de 0 gr. 04. R₂, R₃, R₄ produites par pression avec des poils isolés de diamètres différents, nécessitant pour être fléchis les pressions respectives de 0 gr. 08, 0 gr. 26 et 2 gr. 5. Il admit qu'il y avait anesthésie complète au moment où le crin le plus fort, R₄, ne donnait plus de réactions.

Il effectua ses essais de la façon suivante : quelques instants après l'insufflation de l'anesthésique, on touche la cornée avec la pointe du pinceau R₁. S'il n'y a pas de réflexe on essaie aussitôt le crin suivant à divers endroits de la cornée, et ainsi de suite jusqu'au crin R₄. Pour appliquer le crin on appuie soit verticalement, soit en biais, jusqu'à fléchissement. On détermine pour chaque excitant le temps qui s'écoule jusqu'à disparition du réflexe (temps de latence), puis le temps au bout duquel réapparaît le réflexe (durée d'action).

L'auteur étudia ainsi des solutions fraîches, des solutions vieilles, et des solutions stérilisées. Il effectua toujours un essai contrôle, sur l'autre œil, avec des concentrations équivalentes de novocaïne ou de cocaïne ; ce qui ne l'empêcha pas, contrairement à FROMHERZ (81), d'effectuer de nombreux essais. Il donna, pour chaque corps étudié, les résultats trouvés avec des solutions à des titres très divers. Ses essais mirent en valeur les qualités intéressantes du chlorhydrate de l'éther N diéthylleucinolique de l'acide paraaminobenzoïque. Ce corps, non irritant, stable et stérilisable, agit avec autant de force et de rapidité que la cocaïne sur la cornée.

GRAF compléta ses essais en essayant l'anesthésie produite sur les cor-

nées de gros animaux, tels que le cheval et le porc. Il effectua ainsi toute une série d'expériences pour connaître la surface cornéenne de ces animaux, et comparer les résultats trouvés à ceux qu'il avait obtenus sur la cornée du lapin.

La méthode de GRAF, imitée de celle de FREY, que nous verrons tout à l'heure, a donc donné à son auteur des résultats très intéressants.

En 1924, SCHMITZ et LÆVENHARDT (239) étudièrent, sur la cornée, les activités anesthésiques de substances appartenant à deux séries chimiques voisines, la série de la novocaïne et la série homologue, où figure la butyne. Ils employèrent une technique imitée de celle de SOLLMANN (260), mais ils renoncèrent à distinguer les « anesthésies complètes » des « anesthésies partielles » ; ils essayèrent la sensibilité non plus toutes les dix minutes, mais toutes les minutes ; ils ne répétèrent pas les applications ; et prirent comme test la durée de l'anesthésie et non la concentration efficace minimum. On voit donc qu'ils améliorèrent notablement la méthode.

Ils constatèrent une augmentation de force anesthésique, et du reste aussi de toxicité, à mesure que l'on passe, dans les deux séries, du composé éthylé au composé butylé ¹. Ils constatèrent encore que les composés isopropyliques sont plus efficaces que les composés éthyliques normaux. Ils virent enfin que les composés triméthyléniques, de la série de la butyne, sont plus actifs que les diméthyléniques correspondants, de la série de la novocaïne, mais que l'augmentation d'activité est toujours accompagnée d'une augmentation de toxicité.

En 1925 les mêmes auteurs étudièrent plus spécialement, par comparaison avec la cocaïne, la novocaïne, la butyne et l'isocaïne, dérivé diisopropyliques correspondant à la novocaïne. Ils effectuèrent de nombreuses expériences sur la cornée du lapin et sur la cornée humaine. Les valeurs relatives trouvées sur le lapin sont : cocaïne 100, isocaïne 90, butyne 140, et sur l'homme : cocaïne 100, isocaïne 103, butyne 143. Dans l'un et l'autre cas la novocaïne se montra très inférieure.

En 1924, WERNER SCHULEMAN (245) étudia l'action de la tutocaïne sur la cornée. Il employa la technique de FROMHERZ (81), mais chercha non seulement les concentrations limites, mais aussi les durées d'anesthésie. Les concentrations limites qu'il trouva sont les suivantes : 0,05 % pour la cocaïne, 0,13 % pour la tutocaïne, 2 % pour la novocaïne. L'action de la tutocaïne est, d'autre part, très persistante.

En 1925, POULSSON et WEIDEMAN (204) étudièrent l'action de l'allylbenzoyl ecgonine et de la benzylbenzoyl ecgonine sur la cornée du lapin, puis, comme nous le verrons, sur la cornée humaine.

La même année WAGNER (288) compara l'action de la tutocaïne et de

1. Nous avons déjà rencontré dans les travaux de LAUNOY (160), d'ADAMS, RIDEAL, BURNETT, JENKINS et DREGGER (2), de MORGENROTH et GINSBERG (187), de FROMHERZ (80), de MACHT (172), des résultats semblables. Nous avons nous-même constaté l'augmentation du pouvoir anesthésique en fonction du poids moléculaire, en étudiant les corps de la série de la benzhydrylamine. Nous publierons plus tard ces résultats.

la psicaïne à celle de la cocaïne sur la cornée du lapin. Il utilisa la méthode suivante :

On produit le réflexe cornéen par attouchement avec un morceau d'ouate finement tordu. On cherche la concentration liminaire et on évalue la durée de l'anesthésie. L'auteur trouva des valeurs analogues pour la psicaïne et la cocaïne, et des valeurs quatre fois plus favorables pour la tutocaïne. Il chercha enfin l'influence du phénol sur la valeur des solutions de psicaïne et de tutocaïne.

En 1926 KOCHMANN (125) essaya sur la cornée du lapin, et sur celle du chat, la tutocaïne, la psicaïne et la dolantine. Il ne donna pas de détails sur la méthode d'essais.

La même année JENSEN (116) chercha l'influence, sur la valeur des composés benzylés, de substitutions diverses dans le noyau, et d'allongements variables des chaînes latérales. Il rappela les essais effectués sur la cornée du lapin par MACHT (172), HJORT, KAUFMANN et EAGAN (108, 109), et effectua quelques essais sans définir la technique suivie.

LEHR (164) essaya la psicaïne sur l'œil du cheval et celui du chien. Il constata une anesthésie rapide et profonde avec vasodilatation, sans lésions épithéliales.

En 1927, TREVAN et BOOK (277) étudièrent, dans un travail que nous aurons plus tard l'occasion d'examiner de près, les variations de l'action anesthésique locale en fonction de la concentration en ions hydrogène. Ils utilisèrent pour ceci la cornée du lapin.

Les auteurs déterminent pour chaque solution, *tamponnée* et fixée à tel pH, la concentration minimum anesthésique, capable d'agir en dix minutes. Les dilutions sont essayées en série, chacune étant la moitié de la précédente, et on finit par celle qui donne une anesthésie « patchy » (morcelée, incomplète, bigarrée). On peut aussi opérer, dit-il, alternativement, c'est-à-dire en prenant la concentration intermédiaire entre celle qui donne l'anesthésie complète en moins de dix minutes et celle qui ne donne pas du tout d'anesthésie. Il est très important, d'après l'auteur, d'employer des solutions fortement tamponnées et d'instiller continuellement la solution pendant le temps spécifié, en essayant le réflexe, pendant l'instillation même, par attouchement léger. L'auteur ne donne pas d'autres renseignements sur la méthode qu'il a utilisée. Ceci est particulièrement curieux, surtout si l'on tient compte des résultats précis qu'il a publiés.

H. STEIDLE (266), en 1927, utilisa la cornée du lapin pour comparer l'activité des composés thiophéniques à celle de la cocaïne. Il utilisa pour mesurer la profondeur de l'anesthésie les poils excitants de FREY (78). Il constata ainsi que la substitution du 2 thénoyl au benzoyl ne nuit pas, au contraire, à l'activité des corps.

G. CARBONARO (39), en 1927, étudiant la psicaïne, effectua quelques essais sur les yeux de lapin et de chien. Il agit par comparaison avec la cocaïne, notant le temps nécessaire pour l'établissement de l'anesthésie et la durée

de cette anesthésie. Il ne donna aucun détail sur la façon de constater l'anesthésie.

La même année : KINGO TOMINAGA et INOSUKE HAYASHI (273) instillèrent des solutions équimoléculaires de cocaïne, de psicaïne, de tutocaïne et de novocaïne, sur la cornée du lapin. En mesurant les durées d'anesthésie, anesthésie d'ailleurs peu définie, ils trouvèrent, pour la cocaïne et la psicaïne une force très voisine, pour la tutocaïne une force nettement plus faible, et pour la novocaïne une valeur tout à fait réduite.

En 1927, LÉO RUUTH (227) utilisa l'essai sur la cornée du lapin pour étudier le renforcement de l'action analgésique de la cocaïne et la novocaïne par addition de différentes substances : sulfate de potassium, phényluréthane, isoamylhydrocupréine, phénol, isoocetylhydrocupréine, chloroforme, éthyluréthane. L'auteur donna fort peu de détails sur la technique suivie.

En 1928, ANTONIO CORRADO (53) étudia l'action de la psicaïne sur l'œil du lapin. Il essaya la sensibilité de la cornée avec une plume de poule « capable de soulever un poids de 0 gr. 25 ». Il agit par comparaison avec la cocaïne, qui, pour lui, se montre plus active.

Enfin dans un travail effectué au même laboratoire (Université royale de CAGLIARI, prof. G. B. ZANDA), LUIGI SALAZAR (230) compléta les données d'ANTONIO CORRADO en appliquant avec une grande minutie, et à son entière satisfaction, la méthode que j'ai proposée pour l'étude des anesthésies cornéennes, méthode que j'exposerai plus loin.

2) *Action sur la cornée humaine.* — La plupart des méthodes que nous venons d'examiner sont des méthodes pharmacologiques utilisées pour comparer, au laboratoire, les valeurs relatives des anesthésiques locaux.

Les travaux que nous allons étudier maintenant, qui utilisent la cornée humaine, ont été effectués par des médecins ophtalmologistes. Ce sont presque toujours des essais qualitatifs. Quelques-uns de ces essais sont pourtant de grande valeur, et ont réussi à donner des résultats quantitatifs valables.

FREY (78) le premier, en 1894, a étudié la suppression de la sensibilité cornéenne par les anesthésiques locaux. Nous avons déjà vu, à propos des essais de GRAF (91), de quelle façon opérait cet auteur. Rappelons que sa technique est basée sur des excitations croissantes, effectuées sur la cornée anesthésiée à l'aide de crins de forces de plus en plus grandes. Il est donc le premier auteur qui ait cherché à définir l'intensité de l'anesthésie. Cette méthode a été depuis vérifiée au point de vue clinique par KRUCHMAN (135) en 1895, et au point de vue pharmacologique par SCHUTER (247). Nous allons la décrire en détails.

La préparation des crins excitants est assez délicate. A l'extrémité d'une courte baguette de bois de section carrée, de 4 mm. de côté et de 80 mm. de long, on fixe avec un peu de cire un crin, aussi peu courbé que possible, de telle sorte que l'extrémité dépasse de 20 à 40 mm. Pour les excitations

légères on utilise des morceaux de cheveux de femme ou d'enfant. On peut utiliser aussi des petits filaments de coton. Pour les excitations plus fortes, on utilise des crins de cheval, droits, de section allant de 0,16 à 0,25 centième de millimètre. On prépare ainsi un certain nombre de ces excitateurs avec des poils différents. Chacun d'eux représente un excitant spécifique et constant. En effet, si on appuie le poil aussi perpendiculairement que possible sur la cornée, il se produit une pression qui ne peut pas dépasser une limite déterminée, car toute pression plus grande courberait le cheveu ou le crin. La valeur de ce maximum de pression peut être déterminée à l'aide de la balance. Il suffit d'appuyer le crin sur le plateau d'une balance, et de rétablir l'équilibre en ajoutant des poids sur l'autre plateau. La valeur de ces poids représentera en grammes la pression exercée par le poil. Mais l'excitation ne dépendra pas seulement de la résistance du poil, elle dépendra aussi de la surface cornéenne rencontrée. Par conséquent, en déterminant au microscope le diamètre du poil, et en calculant la surface de section, on obtient le résultat cherché en gramme par millimètre carré. Nous avons vu que les poils excitateurs employés par GRAF (91) soulevaient des poids de 0 gr. 04, 0 gr. 08, 0 gr. 026 et 2 gr. 5. Les poils excitateurs employés par SCHÜTER (247) soulevaient des poids de 0 gr. 0036, de 0 gr. 031, de 0 gr. 074, de 0 gr. 104 et de 0 gr. 210, et possédaient par millimètre carré une valeur de pression de 1 gr. 516, 4 gr. 573, 5 gr. 885, 9 gr. 486 et 22 gr. 028.

Les poils excitateurs étant préparés, on procède à l'essai du produit à examiner. On prépare des solutions de ce produit à des titres divers, par exemple 0 gr. 5, 1, 2... 10 %, et des solutions de chlorhydrate de cocaïne aux mêmes titres. Après avoir essayé la sensibilité de la cornée par le poil le plus faible, on instille une goutte de solution de cocaïne dans l'œil du sujet, et dans l'autre œil une goutte de la solution à essayer, à la même concentration. Aussitôt après l'instillation, on cherche la sensibilité à l'aide de tous les poils excitateurs, en allant des plus faibles aux plus forts. Ces essais sont renouvelés à intervalles réguliers, et on note le moment où l'anesthésie s'établit puis cesse pour tel ou tel poil. L'anesthésie n'est pas, comme pour l'essai sur animal, suivie par la suppression du réflexe cornéen, elle est suivie par la suppression de la sensation douloureuse. L'anesthésie est donc moins nettement définie que sur animal, elle dépend tout à fait de la sensibilité du sujet essayé. De plus il faut prendre de grandes précautions en appliquant les crins. Alors que, dans certains cas, une pression perpendiculaire ne provoque aucune douleur, il suffit de faire glisser légèrement le crin sur la cornée pour produire une sensation douloureuse très nette. Quoi qu'il en soit, cette méthode permet de donner des résultats comparatifs clairs, elle permet d'exprimer ces essais par des courbes. C'est bien certainement une des méthodes les plus intéressantes que nous ayons rencontrées à propos de la cornée. Cette méthode a été pourtant fort peu utilisée.

En 1921 BONAR et SOLLMANN (26) étudièrent des corps nouveaux de la série de la novocaïne, entre autres la butyne, et comparèrent l'activité

de ces corps à celles de la cocaïne, de la novocaïne et de la β eucaïne. Ils utilisèrent non seulement la cornée du lapin, comme nous l'avons vu, mais aussi la cornée humaine : « On met une goutte de la solution anesthésique sur l'œil et on essaie la sensibilité toutes les minutes en faisant passer le bout d'un cure-dent dont la pointe est munie d'un petit tampon de coton sur la cornée... On fait ainsi des observations à la fois subjectives et objectives, sur individus différents, avec à peu près le même résultat ».

En 1922, BULSON (35) exposa, au nom du comité d'études de l'*American medical association*, les essais pharmacologiques effectués sur des échantillons de butyne, fournis par les laboratoires ABBOTS. Ce travail n'est pas un véritable essai de mesure de l'activité anesthésique locale, c'est plutôt une étude très poussée des propriétés de la butyne. Nous passerons en revue, plus loin, les résultats extrêmement intéressants signalés par BULSON. Disons seulement ici que le comité d'études américain a comparé l'action de la butyne à celle de la cocaïne sur l'œil humain. Les points suivants ont été étudiés : établissement, profondeur, durée de l'anesthésie, pénétration de la substance anesthésiante, et actions accessoires comprenant : irritation immédiate ou tardive, changement de diamètre pupillaire, vascularité, pression intraoculaire, dessiccation de la cornée. Pour essayer la valeur anesthésique les auteurs effectuèrent avec la butyne et avec la cocaïne quatre instillations, de trois en trois minutes ; l'opération commençait cinq à dix minutes après la dernière instillation. Ils constatèrent qu'une solution de butyne à 2 % donne une anesthésie plus forte que la solution de cocaïne à 4 % et ceci sans action accessoire nuisible.

En 1925, SCHMITZ et LÖWENHARDT (239) étudièrent l'isocaïne, la cocaïne, la procaine et la butyne sur l'œil humain. Ils employèrent sensiblement la même technique que sur la cornée du lapin et obtinrent les mêmes résultats.

La même année POULSSON et WEIDEMAN (204) avec HAAGEN essayèrent l'action de l'allylbenzoylécgonine sur l'œil humain : « La sensibilité de la cornée est essayée au moyen d'une baguette de verre. L'anesthésie est considérée comme complète quand la cornée peut être refoulée sans réaction. Elle est considérée comme incomplète si un attouchement léger ne donne rien, alors qu'une pression forte donne la réaction ». Pour ces auteurs l'anesthésie conjonctivale serait plus régulière que l'anesthésie cornéenne. Pour constater l'anesthésie conjonctivale on saisit, à la limite de la cornée, un repli conjonctif au moyen d'une pince fine et on cherche à déplacer le bulbe. S'il n'y a pas de réaction on considère l'anesthésie comme complète. Pour comparer les actions anesthésiques on mesure les durées des anesthésies. L'anesthésie conjonctivale est nettement plus prolongée que l'anesthésie cornéenne. Les auteurs conclurent de leurs essais que la combinaison allylique est un peu plus irritante que la cocaïne, mais qu'elle possède un pouvoir anesthésique plus grand.

Enfin citons, pour terminer, les nombreux essais cliniques effectués dans ces dernières années pour mettre en évidence les propriétés anesthésiques de la picaïne.

En 1925, et dans les années suivantes : RUMBOUR (226) (qui utilise la méthode de FREY), MOHR, KREY (134), WEINBERG (293), SATTLER (235), HONTI (113), SINGER (253), LEHR (164), CARBONARO (39), étudièrent l'action de la psicaïne sur l'œil humain et comparèrent sa valeur à celle de la cocaïne. Les résultats trouvés par ces auteurs sont du reste assez contradictoires, et ces travaux n'apportent aucune nouveauté au point de vue technique.

3) *Action sur la pupille.* — Nous avons vu que la cocaïne produit une dilatation pupillaire nette. Ce phénomène serait dû à une action sur les nerfs sympathiques du globe oculaire, action produite après résorption de la substance. Il semblerait donc à première vue traduire indirectement une action anesthésique. Des travaux fort intéressants ont démontré la nature très complexe du phénomène. Ceci n'a pas empêché quelques auteurs de penser à utiliser cette action mydriatique pour mesurer la valeur des corps anesthésiques. Disons de suite qu'ils n'ont pas réussi.

Ces essais ayant été faits par simple instillation sur le globe oculaire, nous allons nous en occuper ici.

En 1926, BJORKMAN, WIBERG et SANTESSON (25) étudièrent les propriétés anesthésiques de la cocaïne et de la psicaïne, et cherchèrent à mesurer l'influence favorable qu'exerce l'alcalinisation. Nous avons déjà vu qu'ils utilisèrent dans ce but l'action sur les sensibilités gustatives. Ils pensèrent, en outre, à utiliser l'action sur la pupille. Pour ceci, ils placèrent une goutte de la solution à étudier dans le sac palpébral du sujet et déterminèrent le temps au bout duquel commençait à apparaître la dilatation pupillaire. Ils constatèrent d'une part que ce temps, pour les solutions de cocaïne, est loin de suivre régulièrement la concentration, et d'autre part que la psicaïne n'est pas mydriatique, non plus du reste que la novocaïne, l'eucaine, l'alpyne, la stovaine... Il est donc évident que l'action sur la pupille est une propriété particulière, bien différente de l'action anesthésique.

β) *Essai des anesthésiques insolubles dans l'eau.* — Tous les anesthésiques locaux ne sont pas solubles dans l'eau. Il existe un certain nombre de corps, comme l'anesthésine, l'orthoforme, la propésine, le cycloforme, fort peu solubles, dont il faut pourtant mesurer la force. Nous avons vu que les auteurs américains ADAMS, RIDEAL, BURNETT, JENKINS et DREGER (2) avaient tourné cette difficulté en essayant ces corps, à des concentrations très faibles, sur des poissons. On a proposé aussi de les essayer directement sur des plaies. Cet essai présente un assez grand nombre de difficultés, surtout si l'on veut réaliser des expériences comparatives. Quelques auteurs ont proposé, chose un peu surprenante *a priori*, d'essayer ces corps, peu solubles, sur la cornée des animaux.

En 1919 T. SOLLMANN (262) essaya l'efficacité des anesthésiques peu solubles, d'une part sur les gencives de l'homme, comme nous l'avons vu, d'autre part sur la cornée du lapin. Il se borna à insuffler sur la cornée

l'anesthésique (anesthésine, cycloforme, néo-orthoforme, propésine) plus ou moins dilué avec du talc pulvérisé. Il essaya la sensibilité au bout de cinq minutes, et répéta les applications jusqu'à ce que la cornée pût être touchée sans déclenchement du réflexe. Si l'anesthésie ne se produisait pas, il s'arrêtait à la sixième application. Si la sensibilité était supprimée il continuait les essais à intervalles de cinq minutes, jusqu'au retour du réflexe. Le principe de la méthode est donc le même que pour l'essai des anesthésiques solubles. D'après l'auteur lui-même, cette méthode est peu exacte.

Celle qui utilise les gencives aurait une valeur plus grande. Ainsi, sur la cornée, les corps essayés semblent être pratiquement équivalents. Sur les gencives ces corps se classent dans l'ordre suivant en commençant par le plus fort : cycloforme, anesthésine, propésine, néo-orthoforme, chacun de ces corps étant sensiblement deux fois plus fort que le suivant.

En 1921, MORGENROTH (186) reçut de THOMS (272) un certain nombre de dérivés de l'anesthésine (paraaminobenzoate d'éthyle) qui en diffèrent par substitution d'un H de l'amine. Ces produits, peu solubles, furent essayés sur la cornée. Après pulvérisation de ces substances et contact de trois minutes, on lave l'œil du lapin. Pour l'anesthésine l'auteur constata une anesthésie complète, rapide, se prolongeant pendant trente minutes. Pour les autres corps il constata une anesthésie semblable ou moins forte. Il put ainsi comparer entre eux ces différents produits.

Enfin notons que GRAF (91) pour essayer les préparations leucinoliques appliqua ces corps en nature sur l'œil du lapin. Il observa des conjonctivites séreuses et hémorragiques avec sécrétions et ectopies, suivies de kératites diffuses plus ou moins prolongées. Dans d'autres cas il observa un leucome persistant. Malgré ces phénomènes, l'anesthésie se prolongeait fort longtemps ; elle dura, dans un cas, pendant plus de dix jours. GRAFF fait remarquer que des lésions analogues furent constatées par GEBB (84) par application de cocaïne et de novocaïne en substance sur l'œil. On voit donc que ces applications en nature sur la cornée ne sont pas sans danger.

d) Action sur les troncs nerveux.

Dès 1868, MORENO Y MAIZ (185), par injection d'acétate de cocaïne en solution à des animaux divers (grenouilles, cochons d'Inde, lapins, rats, oiseaux) constata, pour les doses élevées, « la diminution, puis l'épuisement du sentiment, sans que la motricité soit complètement abolie ».

Mais les premières données relatives à l'action locale de la cocaïne sur les troncs nerveux semblent dues à LABORDE (139) et à CHARPENTIER (49), 1884. Ces deux auteurs mentionnèrent qu'une solution de cocaïne appliquée directement sur les nerfs supprime leur excitabilité.

TORSELLINI (274), l'année suivante, constata qu'après l'application d'une solution étendue de cocaïne (0 gr, 1 %) sur un sciatique de grenouille la sensibilité était complètement supprimée. « Il est possible, écrit l'auteur,

d'amputer, à ce moment, la patte sans que l'animal présente de réactions douloureuses. »

La cocaïne supprimait donc l'excitabilité des nerfs sensitifs. Ce fait, extrêmement important, a été confirmé plus tard, aussi bien pour les grenouilles que pour les mammifères, par les travaux de N. FEINBERG (68), 1886, de WITZEL (302), 1886 et de BALDI (16), 1889.

KOCHS (129), en 1886, observa le fait suivant : si on applique un peu de cocaïne, en poudre, sur un sciatique de grenouille, on constate que la conductibilité sensitive est supprimée très rapidement, alors que la conductibilité motrice reste intacte. Si à ce moment on lave le nerf, et si on le replace soigneusement dans la plaie, on voit la conductibilité sensitive se rétablir en quelques heures. Si on répète, sur le même nerf, ces expériences à courts intervalles, il arrive un moment où la conductibilité motrice est également supprimée. Ces faits, constatés sur la grenouille, se produisent de même sur le chien et sur le lapin.

KOCHS avait ainsi mis en évidence que la cocaïne appliquée sur un nerf supprime d'abord la conductibilité sensitive, puis en prolongeant l'action, arrive à supprimer la conductibilité motrice.

L'étude de la paralysie motrice a été continuée par H. ALMS (9). Cet auteur montra, en 1886, qu'il n'était pas nécessaire pour supprimer la conductibilité d'employer la cocaïne en substance. Il suffisait d'appliquer sur le sciatique de grenouille ou de lapin une solution de cocaïne à 5 %.
« Dans ces conditions, il ne se produit aucun mouvement de l'extrémité cocaïnisée quand on excite, même très fortement, toute autre partie du corps, et la faradisation du plexus sciatique ne produit aucun tétanos des muscles du mollet ».

Depuis, la section physiologique des nerfs a été étudiée d'une part pour être appliquée à la pratique de l'anesthésie régionale (CORNING (52), OBERST, FEINBERG (68)), et d'autre part pour des fins plus précisément physiologiques.

En 1890, Mosso (188) observa que l'application d'une solution de cocaïne à 10 % sur le sciatique de grenouille produisait une diminution de hauteur de la contraction musculaire. Après six minutes, le nerf avait perdu toute excitabilité. En 1891 il montra qu'il y avait paralysie motrice du nerf phrénique par applications de quelques gouttes de la solution à 10 % sur le diaphragme du chien.

LANGLEY et DICKINSON (141), en 1890, montrèrent que par cocaïnisation du nerf sympathique au cou du lapin l'excitation électrique de la partie centrale devenait inefficace sur la pupille et les vaisseaux de l'œil.

En 1892 FRANÇOIS FRANK (75) démontra que la section physiologique portait sur toutes les formes d'excitation que peut conduire un tronc nerveux. Cette section complète se produisait avec netteté sur un nerf mixte, complexe, comme le pneumogastrique. Il montra en outre que la paralysie est précédée d'une augmentation de sensibilité de courte durée qui se retrouve dans le retour à la normale. En 1898 GRADENWITZ (90) essaya

différents anesthésiques locaux sur le nerf moteur de grenouille, et obtint, d'après FROMHERZ, des résultats satisfaisants.

En 1900 et les années suivantes, WEDENSKY (292) appliqua la cocaïne entre les électrodes stimulantes et le muscle et étudia l'influence de ce corps non plus sur l'excitabilité, mais sur la conductibilité du tronc nerveux moteur.

En 1904, POUCHET (200) montra qu'un nerf moteur soumis à l'action d'une solution de stovaine à 4 % perd au bout de quelque temps son pouvoir de conduction puis devient inexcitable. L'interruption de la conduction est cependant moins nette qu'avec la cocaïne.

En 1904, DIXON (61) démontra, conformément aux travaux de KOCHS (129), que les fibres nerveuses à conduction ascendante du pneumogastrique sont paralysées avant les fibres descendantes.

En 1905, IMPENS (114) montra qu'une solution d'alypine à 4 % supprime en quelques minutes l'excitabilité du sciatique de grenouille.

A partir de cette époque nous allons trouver de véritables méthodes de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. Les unes étudient l'action produite sur le nerf moteur, les autres s'adressent au nerf sensitif. Nous allons d'abord examiner les premières.

α) Action sur les nerfs moteurs. — En 1906, SANTESSON (232) se proposa d'utiliser l'action sur les troncs nerveux pour comparer l'activité de la stovaine à celle de la cocaïne. Pour ceci, il enveloppait les troncs nerveux isolés (sciatique de grenouille ou de lapin) avec des tampons d'ouate imprégnés de solutions anesthésiques à 1 ou 5 %. Il étudiait l'action de ces substances aussi bien sur la conduction des fibres motrices, par excitation faradique au-dessus des régions traitées, que sur la conduction des fibres sensitives, par excitation au-dessous. Il trouva que la conductibilité des deux sortes de fibres nerveuses était altérée aussi bien par la stovaine que par la cocaïne. Cependant la conductibilité sensitive était interrompue plus rapidement par la cocaïne, alors que la conductibilité motrice l'était plus rapidement par la stovaine. Il constata de plus que la conductibilité motrice, après application du toxique, se maintenait élevée ou même s'élevait pendant un certain temps, puis diminuait lentement et quelquefois brusquement, jusqu'à un minimum.

En 1907, A. LÆWEN (161) compara entre elles les actions de la cocaïne, de la novocaïne, de l'alypine et de la stovaine sur le tronc nerveux moteur. « L'empoisonnement est traduit, dit-il, par une réaction typique dont on peut déterminer quantitativement toutes les phases. Elle consiste dans le changement de l'excitabilité indirecte du muscle, commandée par le nerf étudié. Il se produit des variations dans la durée et dans l'intensité de la contraction musculaire, variations que l'on peut inscrire sur un graphique. L'action du poison sur la préparation neuro-musculaire peut donc être déterminée quantitativement ». L'auteur montra, en outre, que la désintoxication du nerf par lavage est aussi importante que l'action même du

poison et qu'il fallait savoir si, après action prolongée du toxique, un lavage suffisant était capable de redonner au nerf son excitabilité première, ou si, le nerf étant lésé définitivement, son état primitif ne pouvait être retrouvé.

L'auteur décrit en détails la méthode utilisée pour l'essai sur *Rana esculenta* : après avoir décapité et écorché l'animal, il détruisait la moelle et enlevait la partie supérieure de la colonne vertébrale en même temps que les viscères. Il fendait ensuite les derniers anneaux de la colonne vertébrale, isolait des deux côtés le nerf sciatique, en le libérant jusqu'au genou et en laissant à son extrémité un fragment vertébral, et gardait intacte la musculature de la jambe.

L'un des nerfs était traité par la solution à étudier, l'autre nerf servait de témoin, et était conservé dans une solution de RINGER. L'excitabilité des deux nerfs était recherchée, à trois endroits différents, toutes les quinze minutes. L'intensité encore capable de produire la contraction du gastro-crémien était déterminée à l'aide du chariot d'induction.

L'auteur décrit en détails les appareils dont il se servait : appareil d'induction, et appareil spécial, construit sur ses indications, pour pouvoir obtenir des distances constantes entre les endroits excités et pour pouvoir procéder à une application régulière de l'anesthésique. Notons que deux de ces appareils devaient fonctionner en même temps, l'un pour le nerf anesthésié, l'autre pour le nerf témoin.

L'auteur compara ainsi les activités de solutions de cocaïne, de novocaïne, d'alpyne, de stovaine à 5 % dans l'eau ou dans l'eau salée. Il constata que ces solutions très concentrées étaient nettement hémolytiques, bien qu'elles fussent sensiblement isotoniques au sang. Il admit pourtant que la préparation nerveuse n'avait pas à en souffrir.

Dans des tableaux fort nets l'auteur donna les chiffres qui expriment l'excitabilité du nerf, c'est-à-dire les distances des rouleaux, en millimètres, nécessaires pour obtenir les seuils d'excitation. Ces essais étaient renouvelés, comme nous l'avons vu, tous les quarts d'heure, pour chacun des trois points d'excitation. Après avoir appliqué l'anesthésique pendant une heure, LÖWEN cherchait enfin, par lavages au liquide de RINGER, à retrouver l'excitabilité primitive. Chaque expérience était exprimée par une courbe portant en abscisses les temps, en minutes, et en ordonnées les distances, en millimètres, des rouleaux.

L'auteur tira de ses essais des résultats curieux, que nous aurons l'occasion d'examiner de plus près.

Il constata, en premier lieu, que l'action d'une solution de cocaïne, à 5 %, était relativement faible. Sous l'influence de cette solution pourtant très concentrée, « même après un traitement d'une heure, l'excitabilité n'est pas détruite. Elle est simplement diminuée jusqu'à 32 % de son expression primitive ». Il constata que l'action toxique se faisait sentir généralement de façon plus forte sur la partie centrale du nerf. Il compara enfin entre elles les activités des corps étudiés. Pour lui, la novocaïne n'est

pas aussi active que la cocaïne, car, à concentrations égales, l'action est moins prolongée pour la novocaïne, et à réaction égale la cocaïne agit à des dilutions moindres. L'alypine agit mieux que la novocaïne et se fixe plus fortement sur les nerfs. La stovaïne agit bien plus que tous les autres corps, et produit un changement durable dans la fibre nerveuse. L'auteur ayant pensé que cette action spéciale était due à la présence d'HCl libre par dissociation du sel, diminua cette concentration en ions H par addition d'acétate de soude. Les résultats n'en furent pas modifiés.

LÆWEN a donc mis au point une véritable méthode de mesure de l'activité des anesthésiques locaux. Nous verrons pourtant que les résultats qu'il a trouvés sont fort critiquables.

En 1910, G. PIQUAND et L. DREYFUS (196) comparèrent entre elles les actions de divers anesthésiques sur le nerf sciatique de grenouille. Leurs expériences ont plus de simplicité, et plus d'exactitude, que les précédentes. Ils se bornèrent à classer les corps étudiés sans exprimer par des chiffres les forces anesthésiques.

« Les deux nerfs sciatiques d'une grenouille étant découverts, on dépose sur le nerf du côté droit 10 gouttes de cocaïne à 1 %, et sur le nerf du côté gauche 10 gouttes de stovaïne à 1 %, puis on excite les pattes de l'animal par un courant faible ou par de légers pincements. Au bout de cinq minutes l'animal ne réagit plus à droite, tandis qu'à gauche il a encore de légers mouvements de défense. Au bout de dix minutes, l'animal ne réagit plus ni à droite, ni à gauche. Au bout de vingt minutes l'animal commence à réagir de nouveau du côté gauche ». Les auteurs par cette méthode et aussi par d'autres méthodes que nous avons déjà examinées (méthode des ampoules cutanées sur le lapin, action sur la cornée) rangèrent les anesthésiques locaux, par puissance décroissante, de la façon suivante : cocaïne, novocaïne-adrénaline, novocaïne, alypine, cocaïne-stovaïne, stovaïne, tropacocaïne et eucaïne β .

En 1910, O. GROS (94), continuant ses recherches comparatives sur les anesthésiques locaux et sur les narcotiques, utilisa l'action sur le nerf moteur. Il fit agir, tout d'abord, la solution anesthésique sur le nerf et sur le muscle, et constata que l'excitabilité du premier était bien plus vite abolie que celle du second. Il en conclut que les anesthésiques locaux possèdent bien, comme l'a montré FRANÇOIS FRANK, une action dépressive générale, mais qu'ils possèdent, et c'est ce qui leur donne un caractère particulier, une action élective sur le tissu nerveux. Dans une seconde série d'essais il essaya sur les fibres motrices et sur les fibres sensibles le pouvoir anesthésique local des narcotiques. Il utilisa pour ceci la technique de MOMMSEN¹ et procéda de la façon suivante : Il isola le sciatique d'une grenouille et chercha les seuils d'excitations tétaniques centrale et périphérique. Il fit alors agir la substance narcotique sur le nerf, sur une longueur

1. Cet auteur (184) avait, dès 1881, décrit avec beaucoup de détails l'action sur l'excitabilité du nerf et du muscle (sciatique gastrocnémien de *Rana temporaria* et *esculenta*) du sulfate d'atropine, et des vapeurs d'alcool, d'éther et de chloroforme.

de deux centimètres, et chercha de nouveau, à intervalles réguliers, les seuils d'excitation. Il constata ainsi que les fibres sensibles étaient touchées plus vite que les fibres motrices, mais il vit qu'il fallait pour cela des concentrations assez élevées. Il essaya ainsi les narcotiques suivants : hydrate de chloral, paralaldéhyde, hydrate d'amylène, éthyluréthane, phényluréthane, propionate d'éthyle et hypnone. Tous ces corps se montrèrent capables, à hautes concentrations, de supprimer l'excitabilité du sciatique, cette excitabilité initiale pouvant revenir après lavage prolongé. Il compara enfin ces concentrations, nécessaires pour supprimer l'excitabilité motrice du nerf, à celles qu'il fallait employer pour obtenir l'anesthésie sensible par la méthode des ampoules, et à celles qu'il fallait employer pour obtenir la narcose par action sur l'animal entier. Nous verrons plus loin que ces comparaisons permirent à l'auteur de séparer l'action des narcotiques de celle des anesthésiques locaux.

Enfin, dans une troisième série d'essais O. Gros appliqua la technique précédente à l'étude des anesthésiques locaux. Il pensait, selon la théorie de MEYER et OVERTON, qu'une solution anesthésique agissait d'autant plus rapidement et plus intensément que la concentration de la base s'y trouvait plus élevée. Il essaya donc les différents anesthésiques locaux sur le sciatique, d'abord sous forme de chlorhydrate, puis sous forme de base. Il vit ainsi que la base agissait notablement plus vite que le sel, et à des concentrations bien plus faibles. Ses essais portèrent successivement sur la cocaïne, la novocaïne, l'alypine, l'eucaine et la stovaine. Il arriva même, dans l'essai de ces corps, à cette conception un peu étonnante, contraire aux résultats trouvés par les autres chercheurs, que toutes les bases sont presque également actives et que l'activité variable des sels n'est due qu'à leurs dissociations hydrolytiques plus ou moins poussées. Il pensa donc qu'il fallait aider à la dissociation des sels et en particulier des chlorhydrates et eut l'idée de les additionner de bicarbonate de soude, espérant qu'il se ferait des bicarbonates plus dissociés. Il reprit donc, sur le sciatique, l'essai de ces mélanges et montra que pour toutes les solutions étudiées la limite d'activité se trouvait entre les concentrations N/800 et N/1.600. Les essais avec la méthode des ampoules donnant, pour les concentrations minimales anesthésiantes, des chiffres variant de N/1.600 à N/6.400, O. Gros crut pouvoir conclure de cette dernière série d'essais que les terminaisons sensibles touchées dans la méthode des ampoules sont beaucoup plus sensibles que le nerf moteur.

Comme il avait montré auparavant que les narcotiques dans l'un et l'autre cas montraient une activité égale, il conclut qu'il y avait là une première différence entre narcotiques et anesthésiques locaux. Une autre différence, rappelons-le, se trouvait dans le fait que, pour les narcotiques, il fallait employer pour anesthésier les nerfs une concentration environ six fois plus grande que pour produire la narcose générale ; ce qui n'est évidemment pas le cas pour les véritables anesthésiques locaux.

Nous voyons donc que la méthode d'essai sur le nerf moteur a rendu de

très grands services à O. GROS. Elle lui a permis d'effectuer des essais, dont l'interprétation est quelquefois assez discutable, mais qui sont toujours du plus grand intérêt.

En 1910-1911 SYMES et VELEY (268) étudièrent l'activité de la stovaine et de quelques-uns de ses homologues sur le nerf. Ils reprirent pour ceci la technique de GRUNHAGEN (97) et appliquèrent la solution à essayer entre les électrodes stimulantes et le muscle. Cette méthode est en effet avantageuse puisqu'elle ne produit pas de troubles dans la portion stimulée du nerf et qu'elle permet l'étude de l'établissement et de la subsistance du blocage anesthésique sous excitations constantes.

Les observations de SYMES et VELEY furent faites sur la préparation neuro-musculaire du *sartorius* de grenouille. L'extrémité du muscle était reliée à un myographe léger. Les stimulants étaient des chocs d'induction, de rupture, appliqués à des intervalles de dix secondes. Les temps d'excitation étaient suffisamment courts pour exclure la fatigue.

Entre les électrodes et le muscle, à peu près à deux millimètres de ce dernier, on immergeait un centimètre du nerf dans un bain contenant successivement de l'eau salée, puis une solution de la drogue dans l'eau salée, enfin, de nouveau de l'eau salée. Les contractions musculaires s'inscrivaient sur un cylindre à vitesse parfaitement connue, les temps et les stimulations s'inscrivant aussi. L'inducteur choisi était soit un appareil de Cambridge, soit un appareil de Berne, le voltage et les distances des bobines étant définies et parfaitement fixes, l'excitation restait constante, et très suffisante pour provoquer une réponse maximum du muscle. Toute préparation neuromusculaire ne donnant pas cette réponse était rejetée.

Les auteurs cherchèrent d'une part les conditions qui influent sur le blocage anesthésique par la cocaïne, et d'autre part les valeurs anesthésiques différentes des drogues étudiées. Ils constatèrent que le blocage est plus ou moins rapide selon les nerfs traités, et selon les grenouilles. Sur le sciatique gastrocnémien il fallait par exemple quarante minutes pour qu'une solution de chlorhydrate de cocaïne N/100 puisse produire le blocage. Il suffisait de trois minutes pour produire le même effet avec la même solution sur le nerf du muscle *sartorius*. En outre le même nerf réagissait de façon très différente suivant les animaux d'essais. Enfin l'état de la préparation influait beaucoup sur le temps de blocage : une préparation vieillie résistait plus longtemps qu'une préparation fraîche.

Avec des solutions diluées la diminution de température retardait le blocage. Un blocage complet vis-à-vis des chocs de rupture isolés était presque toujours complet vis-à-vis d'une stimulation tétanique. Sinon, la réponse à cette dernière stimulation était rarement un tétanos, mais un clonus court en apparence simple, déjà vu par WEDENSKY (292) pour la cocaïne, puis plus tard par TAIT et GUNN (269) pour la yohimbine.

Si le blocage était complet, dans les conditions de l'expérience, il était possible d'augmenter considérablement l'intensité du stimulant sans provoquer de réponse. Les auteurs conseillèrent cependant d'éviter les exci-

tations trop fortes, capables de déclancher les contractions supermaximales décrites par FICK (70). En effet, ces excitations trop fortes, qu'elles soient simples ou non, sont toujours nuisibles pour le nerf. Elles réduisent si fortement son excitabilité que le stimulant normal peut ne plus produire que des réponses faibles, ou même pas de réponse du tout, pendant quelques minutes.

Les auteurs firent encore quelques constatations sur le mode de rétablissement de l'excitabilité nerveuse dans la solution saline. Ils virent que le retour à l'état normal est, lui aussi, affecté par les facteurs qui influent sur l'établissement du blocage. Ainsi, l'augmentation de concentration de la drogue, des bains anesthésiques répétés, une baisse prolongée de température, le vieillissement du nerf, retardent son rétablissement.

SYMES et VELEY ont donc présenté une méthode parfaitement définie et ont fait de multiples constatations intéressantes. Voyons les résultats comparatifs obtenus dans l'essai des divers anesthésiques locaux.

Les auteurs constatèrent que le blocage produit par le chlorhydrate de cocaïne est un peu moins rapide que le blocage produit par la stovaïne et ses homologues, et que d'autre part le rétablissement est beaucoup plus rapide pour le nerf traité par la cocaïne. Pour SYMES et VELEY, la stovaïne et ses homologues sont donc des anesthésiques plus forts que la cocaïne.

Ils montrèrent d'autre part que la méthylstovaïne, l'amylstovaïne, et le « sel de Fourneau » (éther propylique de l'acide diméthylamino-oxybenzoylisobutyrique) présentent quelques avantages sur les autres corps de la série : stovaïne (éthylstovaïne), phénylstovaïne ou benzylstovaïne.

Ils reprirent les essais de O. GROS (94) et virent que l'addition de soude au chlorhydrate de cocaïne, conformément aux résultats trouvés par cet auteur, accélère et prolonge l'effet de la drogue. Ils crurent voir cependant, contrairement à l'auteur allemand, que les solutions de base cocaïne agissent moins rapidement que des solutions équimoléculaires de chlorhydrate¹. Ceci n'était pas exact comme je l'ai montré ailleurs.

Enfin, se basant sur l'examen des tracés des contractions musculaires, les auteurs montrèrent que l'amplitude d'une impulsion nerveuse motrice est, dans des limites de stimulation normale, et sous l'influence anesthésique, complète ou nulle. C'est-à-dire que les anesthésiques locaux éteignent complètement la conductibilité d'une fibre nerveuse et sont incapables de la réduire simplement. La fibre suit donc, comme le cœur, la loi du « tout ou rien ». L'action anesthésique est ou bien complète, ou bien nulle. L'amplitude de la contraction musculaire dépend simplement du nombre des fibres entrant en jeu. Ces constatations viennent à l'appui des travaux de GRUT-

1. O. GROS (94) répondit que les préparations de base cocaïne effectuées par SYMES et VELEY avaient dû s'altérer et perdre ainsi une très grande partie de leur activité. J'ai montré que les préparations des auteurs anglais étaient en effet tout à fait défectueuses et que la base cocaïne traitée en solution aqueuse, comme l'avaient fait ces auteurs, avait été transformée en très grande partie en alcool méthylique et benzoylécgonine, corps non anesthésiques.

ZNER (98), GOTCH (88), KEITH LUCAS (120), LAPICQUE (144) et, à leur suite, de nombreux autres auteurs.

On voit donc que les auteurs anglais ont apporté dans cette étude sur le nerf, de même que plus haut pour le muscle, un ensemble de détails techniques et de remarques précises extrêmement précieux.

En 1911 ESCH (67), à la suite des expériences de BRAUN (29), chercha si l'action adjuvante de l'adrénaline était due seulement à l'action anémiante qu'elle produit sur les tissus. Il pensait que cette substance avait peut-être par elle-même des propriétés anesthésiques locales. Sur les conseils de KOCHMANN, il fit agir sur le nerf moteur des solutions de chlorhydrate de cocaïne, avec ou sans adrénaline, en évitant toute action vasculaire produite par cette substance.

Il utilisa dans ce but le sciatique de lapin et décrivit en détails la technique suivie : il insista particulièrement sur les précautions à prendre pour isoler le sciatique et le priver de tout filet vasculaire. La conductibilité du nerf était déterminée au moyen du chariot de DU BOIS-REYMOND et d'une électrode de LUDWIG ; le nerf était maintenu dans la profondeur de la plaie.

Après avoir déterminé le pouvoir conducteur normal, l'auteur plaçait sur le nerf une solution anesthésique, d'un côté avec adrénaline, de l'autre côté sans adrénaline, et il déterminait, à intervalles fixes la diminution du pouvoir conducteur, en rapprochant peu à peu les bobines l'un de l'autre. Il constata ainsi sur des nerfs séparés de tous leurs vaisseaux nutritifs (*vasa nervorum*) que le chlorhydrate de cocaïne agissait plus rapidement après addition d'adrénaline. Il retrouva ce même fait pour la novocaïne et l'alypine. Il pensa donc que l'adrénaline exerçait une action spécifique sur le tissu nerveux, une sorte d'action de mordantage qui aiderait à la fixation des trois corps que nous venons de citer, mais diminuerait au contraire l'action de la tropacocaïne.

ESCH remarqua en outre les faits suivants. Il constata que les solutions tiédies au voisinage de 40° agissaient très rapidement.

Il remarqua que les résultats dépendaient, dans une certaine mesure, des dispositions individuelles de l'animal (état de nutrition, gravidité) et surtout de l'âge, la conductibilité étant d'autant plus facilement interrompue que le lapin était plus jeune. Il donna enfin tout un ensemble de précautions à prendre, sur lesquelles nous n'insisterons pas.

En 1912, HOFFMANN et KOCHMANN (110) étudièrent l'influence du sulfate de potasse sur l'action anesthésique produite par la novocaïne. Ils prirent comme matériel d'expérience la préparation neuro-musculaire de *Rana fusca*, et suivirent l'excitabilité au moyen du chariot d'induction, cherchant à quelle concentration l'excitabilité du nerf disparaissait pour un courant de force connue. Ils mirent ainsi en évidence l'action adjuvante du sulfate de potasse sur l'activité de la novocaïne, et conclurent qu'une solution de novocaïne à 0,1 % additionnée d'adrénaline et de potassium était aussi forte qu'une solution à 0,5 %.

En 1912 S. BAGLIONI et G. PILOTTI (15) étudièrent l'action de la stovaïne sur les fibres nerveuses motrices de la grenouille. Ils employèrent un appareil spécial pour immerger une portion du nerf longue de 0 cm. 8 environ. L'excitation était faite au-dessus de la région traitée, et à l'aide du chariot de DU BOIS-REYMOND ; les contractions du gastrocnémien étaient inscrites sur un myographe de PFLUGER et on faisait varier la distance des bobines pour obtenir le plus petit stimulus encore capable de donner une réponse.

Les auteurs constatèrent les faits suivants :

1° Des solutions de stovaïne, de 0 gr. 03 à 0 gr. 05 %, appliquées sur le tronc nerveux, suppriment la conductibilité après une période de temps oscillant entre 30 et 60 minutes. Durant cette période la conductibilité se maintient en général assez élevée au début, augmente même quelquefois légèrement, décline ensuite rapidement. Cette évolution de la conductibilité est donc semblable à celle qui a été observée par SANTESSON (232).

2° Des solutions de stovaïne, aux mêmes titres, mais mises au contact pendant une heure avec les sciaticques d'une autre grenouille, présentent une notable diminution de leur activité toxique. L'interruption de la conductibilité a lieu avec un retard de 50 à 60 minutes pour la solution à 0,03 %, et de 11 à 15 minutes pour celle à 0,05 %. Ce phénomène de désintoxication, dû vraisemblablement à la fixation par le sciaticque d'une partie de la substance, ne se manifeste plus si les deux sciaticques ont été portés dans l'eau en ébullition avant d'être plongés dans le liquide.

3° En plaçant le nerf, soumis à l'action de la stovaïne, dans une solution physiologique pure, on assiste au bout d'un certain temps au rétablissement de la conductibilité nerveuse motrice.

En 1913, ZORN (303) chercha si le mélange des anesthésiques locaux présentait des avantages sur l'emploi de ces substances isolées, s'il y avait, conformément aux idées de BURGI (36), une véritable potentialisation, ou s'il y avait simple addition. Ces essais furent faits sous la direction de KOCHMANN. Après avoir montré, comme nous l'avons vu, que l'essai sur la peau de grenouille ne peut donner que des résultats insuffisants, il utilisa l'application sur le nerf moteur. Remarquons que pour ces auteurs, ainsi du reste que pour O. GROS (94), les différences d'action des anesthésiques locaux sur les nerfs sensitifs et sur les nerfs moteurs sont simplement de nature quantitative, c'est-à-dire que les deux sortes de nerfs agissent de façon semblable, ou tout au moins parallèle, et qu'il est donc possible, connaissant l'action sur le nerf moteur, d'en déduire l'action sur le nerf sensitif. Nous verrons plus tard qu'il n'en est rien.

ZORN (303), pour effectuer ses comparaisons, prit comme test la concentration anesthésique minimum capable de supprimer, en 30 minutes, la conductibilité du sciaticque de grenouille pour un excitant déterminé. Il utilisa comme excitant le choc d'ouverture d'un courant induit, et considéra la conductibilité comme supprimée s'il ne se produisait aucune contraction des muscles de la jambe, ni des orteils. Pour déterminer exactement la diminution de conductibilité pendant ces 30 minutes, et graduer l'exci-

tation, l'auteur n'utilisa pas la méthode habituelle, qui consiste à mesurer le rapprochement des bobines. Il fit tourner le circuit secondaire autour d'un point fixe, situé à une distance constante de la bobine primaire, et calcula l'intensité relative du courant induit, en tenant compte du fait que cette intensité est inversement proportionnelle au sinus de l'angle compris entre les deux bobines. En outre, l'auteur effectua chaque fois deux excitations. L'une, produite au delà de la région anesthésiée, ne devait plus être active au bout de trente minutes. L'autre, produite entre la région anesthésiée et la patte, devait toujours produire une réponse. L'auteur utilisa *Rana fusca*.

Il trouva les résultats suivants : Si l'on donne à la force anesthésique de la cocaïne la valeur 1, la novocaïne et la stovaïne ont la valeur 0,8, l'alypine 0,6, l'eucaine 0,1, et la tropacocaïne 0,8. Il montra d'autre part que le mélange de ces corps ne produisait pas de potentialisation, qu'il se produisait une simple addition de leurs activités anesthésiques. Il constata enfin que les sels de potassium, à l'encontre des sels de sodium, d'ammonium, de magnésium, étaient nettement anesthésiques, et que leur mélange avec la cocaïne et la novocaïne produisait, comme l'avaient vu HOFFMANN et KOCHMANN (110), une potentialisation nette.

En 1914, CLOSSON (51) essaya un certain nombre de substances sur le nerf moteur de grenouille. Les chiffres trouvés par cet auteur sont d'après SOLLMANN (257), si l'on prend comme unité la force anesthésique de la cocaïne : novocaïne 0,5, tropacocaïne 1, alypine 1, stovaïne légèrement plus faible que 1.

En 1918, SOLLMANN (257) proposa une méthode d'essai sur les fibres nerveuses motrices, qui, d'après lui, donne des résultats très exacts. Remarquons que l'auteur reconnaît lui-même que les résultats trouvés sur les nerfs moteurs peuvent être l'objet de critiques sérieuses. La plus importante de ces critiques est, comme nous l'avons vu, que ces résultats ne peuvent pas être appliqués directement à la pratique anesthésique courante. Il constate d'autre part que les méthodes employées par les différents auteurs sont totalement différentes et que les résultats trouvés, même en valeur relative, ne sont pas comparables. Nous verrons plus loin que ces diverses critiques sont parfaitement fondées.

L'auteur opéra de la façon suivante : Après avoir isolé, de la façon ordinaire, la préparation neuro-musculaire de grenouille, il immergea le nerf entier dans la solution anesthésique et chercha avec un courant faradique d'intensité définie (bobine d'induction de HARWARD, secondaire distant de 12 cm., courant de 4 volts) le temps nécessaire pour que le blocage soit complet.

Les excitations étaient portées à un centimètre de l'origine spinale du nerf et renouvelées de cinq en cinq minutes. Les expériences étaient faites à des températures variant seulement de 18° à 20° sur des grenouilles provenant du même bassin. Les substances étaient dissoutes dans une solution

de chlorure de sodium N/8 (0,73 %) et les concentrations essayées s'élevaient suivant une série géométrique : 0,25, 0,5, 1, 2, 4, 8.

L'auteur donne dans ses tableaux les temps nécessaires pour qu'il y ait paralysie du nerf sciatique, et les temps pendant lesquels la paralysie se maintient. Il donne d'autre part, ce qui lui permet d'établir ses comparaisons, les concentrations minima capables de produire la paralysie motrice en un temps donné, de 30 à 45 minutes. Il classe ainsi, par ordre d'activité, les anesthésiques locaux : cocaïne 1, novocaïne 1, tropacocaïne 1, chlorure de potassium 1, alypine 0,75, chlorhydrate quinine urée 0,20, antipyrine 0,12. Il étudie, d'autre part, l'influence de l'alcalinisation et retrouve les phénomènes très favorables signalés par O. Gros. Il étudie enfin l'influence de l'addition d'adrénaline et des sels de potassium et l'influence du mélange de divers anesthésiques locaux.

En 1918, MACHT (172) mit en évidence l'action de l'alcool benzylique sur les fibres motrices. Une solution à 1 % paralysait le nerf sciatique d'une grenouille en cinq minutes. Il fallait atteindre une concentration quatre fois plus forte pour obtenir le même résultat sur le sciatique du chien.

En 1919, LAUNOY et FUJIMORI (160) étudièrent un certain nombre de dérivés benzoylés d'amino-alcools, préparés par E. FOURNEAU et par Mme RA-MART-LUCAS. Les uns sont du type de la stovaïne, les autres se rapprochent plutôt de la tropacocaïne. Les auteurs déterminèrent le pouvoir anesthésique sur le sciatique de grenouille, et cherchèrent le temps nécessaire pour obtenir le blocage absolu de toute conductibilité nerveuse. L'application de la solution anesthésique était faite sur une partie du nerf, de 1 cm. de longueur environ, comprise entre la portion excitée et le muscle. Comme appareil d'excitation les auteurs employaient le chariot de DU BOIS-REY-MOND. La source électrique était un accumulateur de deux volts. Un signal de MARCEL DESPREZ, intercalé dans le circuit primaire, donnait pour le courant secondaire le nombre d'oscillations par minute. Ce nombre était de façon constante égal à 240. La réponse du muscle était normalement fournie avec un courant secondaire de très faible intensité, la position de la bobine induite étant à 40 cm. environ du 0 de la graduation de l'appareil. On estimait la conductivité du nerf comme bloquée, quand le muscle ne répondait plus à une excitation dont l'intensité correspondait à la position de la bobine induite au 0 de la règle de l'appareil. Les auteurs conclurent de leurs essais qu'en règle générale les dérivés des amino-alcools à fonction alcool tertiaire sont doués d'un pouvoir anesthésique supérieur à celui des dérivés de la série à fonction alcool secondaire. Parmi ces alcools tertiaires le maximum de l'action anesthésique est dévolue au dérivé en C⁵, c'est-à-dire à la stovaïne.

En 1919, WICHURA (295) étudia les corps préparés par BRAUN (34) et parmi eux l'eccaïne. Il chercha en premier lieu l'action anesthésique sur le sciatique moteur de grenouille. Sa technique est des plus simples : La solution est appliquée au moyen d'un pinceau sur le nerf libéré, on détermine l'effet par une excitation faradique portée sur le nerf près de

la hanche. On compare entre elles les actions produites par l'eccaïne, et par la cocaïne ou la novocaïne, à la même concentration. L'excitation est produite au moyen d'un chariot de DU BOIS-REYMOND, dont on fait varier l'intensité comme d'habitude. L'auteur mit ainsi en évidence l'action plus rapide produite par l'eccaïne.

La même année, KUBOTA (136) étudia l'action pharmacologique de l'allocaine S. Une solution à 1 % paralyse la conductibilité du nerf sciatique de grenouille. La paralysie des fibres sensibles se produit plus vite et avec des doses plus faibles que celle des fibres motrices.

En 1920, CANO et RANEDO (38) étudièrent l'influence qu'exerce sur l'action anesthésique des amino-alcools éthérifiés la substitution de radicaux acides divers au radical benzoyl ordinairement combiné. Les auteurs substituèrent ainsi au radical benzoyl de la stovaïne de nombreux autres radicaux acides, soit de la série grasse, soit de la série cyclique, et mesurèrent les pouvoirs anesthésiques. Ils employèrent pour cela l'essai ordinaire sur le nerf moteur avec excitation à l'appareil d'induction, action de la solution anesthésique entre la partie excitée et le muscle, et enregistrement graphique des contractions musculaires. Les valeurs anesthésiques étaient obtenues par comparaison des temps nécessaires pour qu'il y ait soit commencement d'anesthésie, soit paralysie totale.

De ces expériences les auteurs tirèrent les conclusions suivantes :

L'action anesthésique ne dépend pas du caractère particulier du radical acide, elle dépend plutôt du poids moléculaire de ce radical. Les propriétés anesthésiques augmentent, en effet, en même temps que le poids moléculaire de l'acide. Il y a pourtant une limite à cet accroissement d'activité, ainsi, dans la série grasse, l'acide undécilénique (en C¹¹) s'est montré très actif, alors que les acides d'un poids moléculaire plus grand n'ont donné qu'une activité plus faible.

En 1920, HIRSCHFELDER, LUNDHOLM, NORRGAARD (107) étudièrent sur le nerf moteur de grenouille les pouvoirs anesthésiques de la saligénine et d'autres phénylcarbinols. Ils appliquèrent directement sur le nerf des émulsions des corps à étudier.

En 1921, BONAR et SOLLMANN (26) essayèrent sur le sciatique de grenouille l'action de corps nouveaux. Ils employèrent très exactement la méthode décrite par SOLLMANN (257), en 1918, et comparèrent ces corps à la cocaïne et à la novocaïne. Les résultats trouvés furent les suivants : cocaïne 1, novocaïne 1, chlorhydrates de diéthylaminopropyldiphénylaminocarbinol 2, de paraaminobenzoyldibutylaminoéthanol 1, et de paraaminobenzoyldinormalbutylaminopropanol (butyne) 8.

En 1922 MIGUEL OZORIO DE ALMEIDA (7) effectua une série d'expériences pour voir si vraiment la section physiologique du nerf était faite par la novocaïne, comme elle est faite par la cocaïne. En effet, si pour un certain nombre d'auteurs la novocaïne supprime la conductibilité nerveuse de la fibre elle-même, pour d'autres auteurs, FULTON (83) par exemple, la novocaïne ne serait simplement qu'une sorte de curare. Les troncs nerveux, simples

fibres conductrices sans noyaux, échapperaient à l'influence de la novocaïne, et cette substance n'agirait que sur les terminaisons nerveuses sensitives ou motrices. Après avoir passé en revue les causes d'erreurs qui ont pu venir troubler certaines expériences, après avoir, en particulier, insisté sur le danger d'excitations trop fortes par les courants faradiques (effets unipolaires et excitations anormales), MIGUEL OZORIO DE ALMEIDA expose les essais nombreux qu'il a effectués :

Une préparation neuro-musculaire de grenouilles, *Leptodactylus ocellatus*, animal commun du Brésil, était placée sur un petit appareil spécial, à l'intérieur d'une chambre humide de température connue et variable. La partie moyenne du nerf pouvait être enveloppée d'ouate imbibée de solution anesthésique. Deux paires d'électrodes soulevaient le nerf, l'une était placée entre la région anesthésiée et le muscle, l'autre se trouvait au delà de cette région. On pouvait faire les excitations tantôt par des courants faradiques, tantôt par des courants galvaniques. Les courants faradiques étaient fournis par un petit chariot de DU BOIS-REYMOND. Les courants galvaniques étaient réglés dans leur intensité par un monocrorde de DU BOIS-REYMOND.

En employant en même temps les deux préparations neuro-musculaires de la même grenouille, on pouvait faire des expériences comparatives sur les titres des solutions, la nature du solvant, etc. Après avoir cherché, pour les courants faradiques, l'intensité à partir de laquelle se produisaient les effets unipolaires, à excitations anormales, l'auteur s'imposa l'obligation de rester au-dessous de ces intensités. L'auteur chercha donc, pour ces intensités normales, le temps nécessaire pour qu'il y ait section physiologique et le temps nécessaire pour qu'il y ait récupération de la conductibilité après lavage. Il employa des solutions de novocaïne de 0,5 à 15 % et utilisa des solutions soit dans l'eau, soit dans le sérum physiologique. Il constata que presque toujours, en un temps plus ou moins long, se produisait la section physiologique complète du nerf. Il fit en outre quelques remarques sur l'importance du titre de la solution, de son âge et de la température de l'essai. Enfin, reprenant les expériences de FRANÇOIS FRANK (75) et de DIXON (61), l'auteur essaya l'action de la novocaïne et de la stovaine sur le pneumogastrique du chien et sur celui du lapin. Il constata que ces deux corps, tout comme la cocaïne, ont le pouvoir de couper physiologiquement les nerfs pneumogastriques et d'interrompre ainsi, d'une manière complète, la conduction de toutes les excitations soit d'origine pulmonaire, soit d'aboutissement cardiaque.

Pour terminer l'examen des essais effectués sur le nerf moteur, signalons encore quelques travaux. En 1926 BJORKMANN, WIBERG et SANTESSON (25) utilisèrent le nerf sciatique de la grenouille pour comparer psicaïne et cocaïne à différents pH. En 1927 STEIDLE (266) employa sur le nerf moteur la technique de ZORN (303) et étudia l'influence de l'éthérification par le 2 thénol. La même année CARBONARO (39) montra que la psicaïne et la cocaïne possèdent, sur les fibres nerveuses motrices, une action sensible-

ment égale. Enfin en 1929 BEHMINGHAUS et KOCHMANN (25') étudièrent comparativement l'action des anesthésiques locaux sur les nerfs moteurs et sensitifs et obtinrent des résultats intéressants que nous examinerons plus tard.

β) *Action sur les nerfs sensitifs.* — L'action anesthésique sur les fibres nerveuses sensitives a été relativement peu étudiée. Ceci s'explique par la difficulté assez grande de l'expérimentation qui oblige à suivre l'action des anesthésiques non plus sur le mouvement d'un muscle mû directement par excitation de son nerf, mais sur un mouvement réflexe, indirectement transmis, et par ce fait même plus délicat et plus irrégulier,

En 1904 CARL POTOTSKY (199), sous la direction de BIBERFELD (22), désirant étudier des corps préparés par EINHORN et HEINZ, corps du reste insolubles : orthoforme et néo-orthoforme, proposa d'étudier l'activité de ces substances sur le nerf sensitif dénudé. Il utilisa pour ceci le lapin et le chien, et employa la méthode suivante imitée de FILEHNE (71) : Le sciatique était isolé, et on cherchait, à l'aide du chariot d'induction, l'intensité pour laquelle l'animal commençait à montrer des signes de douleur. On appliquait alors l'anesthésique en substance sur le tronç nerveux et on cherchait, à intervalles réguliers de cinq minutes, de combien il fallait rapprocher les bobines pour déclencher de nouveau les phénomènes douloureux. On notait aussi le temps au bout duquel se produisait l'anesthésie complète. L'auteur démontra ainsi que la plupart des corps étudiés (orthoforme et néoorthoforme, holocaïne et dérivés, benza-midine...) étaient fortement irritants, et par conséquent peu utilisables en pratique. POTOTSKY pensait que ce pouvoir irritant était dû à la présence dans le noyau benzénique d'un groupement atomique OH, soit libre, soit éthérifié.

En 1910, PIQUAND et DREYFUS (196) montrèrent que l'imprégnation du nerf sciatique de grenouille par des solutions de novocaïne aboutissait à l'abolition des réflexes normalement produits par excitation de la patte.

En 1914, FROMHERZ (80) appliqua la méthode d'essai sur les fibres nerveuses sensitives à l'étude des dérivés de la phényluréthane. Il utilisait le lapin anesthésié à la morphine. Il isolait le sciatique et cherchait par excitation faradique périphérique à produire une contraction réflexe. Puis il déterminait la concentration du toxique, juste capable, par contact du nerf, de supprimer la transmission de l'excitation. Ayant isolé les deux sciatiques il agissait sur l'un avec le produit à étudier, sur l'autre avec une solution de novocaïne servant de témoin.

Contrairement à POTOTSKY, l'auteur ne tint pas compte du facteur temps. Il pensa en effet que le temps nécessaire pour ralentir ou interrompre le courant nerveux était sujet, même avec des solutions équivalentes, à de grandes variations dues à des causes non contrôlables. Il se borna donc à déterminer et à comparer les concentrations actives les plus basses. Rap-

pelons que les résultats trouvés par cet auteur, dès 1914, lui permirent de classer les anesthésiques locaux en anesthésiques de surface très actifs sur la cornée et la peau de grenouille, et en anesthésiques de conduction très actifs sur les troncs nerveux.

Plus tard, STORM VAN LEEUWEN et VERZAR (267) utilisèrent le sciatique du lapin et du chat. Après avoir isolé ce nerf sous anesthésie, ils décérèbrèrent l'animal et pratiquèrent la respiration artificielle. Ils se servirent du chariot d'induction pour obtenir le réflexe d'allongement de la patte opposée, et mesurèrent, avant et après l'action de l'anesthésique, l'excitabilité du nerf sensitif par la distance qui sépare les bobines.

En 1918, SOLLMANN (258) choisit la grenouille comme animal d'expérience et proposa la méthode suivante : on décapite l'animal en laissant intacte la mâchoire inférieure, et après ouverture de l'abdomen on enlève les viscères. On place ensuite dans la cavité, au contact des plexus nerveux se rendant aux jambes, un fragment de coton imbibé très largement de solution anesthésique. Après une durée déterminée de contact, on suspend la grenouille par la mâchoire inférieure et on plonge, pendant une minute, l'une des pattes dans une solution d'acide chlorhydrique N/10 et on cherche si le réflexe croisé, mouvement de l'autre patte, a été aboli. Après abolition du réflexe, on vérifie par excitation électrique des filets nerveux de la patte réflexe que l'activité motrice n'est pas supprimée. Si cette activité persiste on admet que la suppression du réflexe tient bien à l'abolition de la conduction sensible. Cependant il ne faut pas, dans cet essai, dépasser une durée de contact anesthésique de trente minutes. En effet, après ce temps, la paralysie réflexe peut être due non plus seulement à l'action sur les fibres nerveuses sensibles, mais aussi à l'action sur les centres nerveux médullaires qui servent à la transmission de l'excitation.

SOLLMANN étudia par cette méthode l'efficacité relative des principaux anesthésiques locaux. Il compara d'une part les temps qui, à concentrations anesthésiques égales, sont nécessaires pour qu'il y ait paralysie sensitive complète, et d'autre part les concentrations qui produisent la paralysie des fibres sensibles dans un temps donné. Par ce dernier procédé il établit les rapports d'efficacité suivants : chlorhydrate de cocaïne 1, novocaïne 1, tropacocaïne 1, alypine 1/2, chlorure de potassium 1/2, chlorhydrate de quinine urée 1/8, et antipyrine 1/32. Il étudia aussi l'influence de l'addition aux anesthésiques locaux d'alcali, d'épinéphrine et de sels de potassium, et l'influence de mélanges d'anesthésiques locaux.

En 1918, MACHT (172) utilisa le nerf sensitif pour étudier le pouvoir anesthésique local de l'alcool benzylique. Il employa la méthode de SOLLMANN (258) et montra que la solution à 1 % bloquait complètement, en quelques minutes, la conduction sensitive du sciatique de grenouille. Il étudia aussi l'action sur le sciatique du chien par la méthode de DIXON (61) : après avoir placé une compresse de gaze imbibée d'une solution d'alcool benzylique à 1 % sur le sciatique isolé, il constata qu'une stimulation du nerf, périphérique par rapport à l'endroit traité, ne produisait aucun

changement dans la courbe de pression sanguine ; la conduction sensible était donc bien paralysée.

En 1919, WICHURA (295) essaya l'eckaine et d'autres corps voisins sur les fibres sensitives du sciatique de lapin. Il détermina l'intensité du courant faradique juste capable de produire une contraction réflexe, puis il imbiba l'endroit excité avec une solution d'eckaine et suivit, à des intervalles de temps égaux, la diminution de l'excitabilité. Il effectua des expériences comparatives avec la cocaïne sur l'autre nerf. Il constata, comme les autres auteurs, que les fibres sensitives sont anesthésiées plus vite que les fibres motrices.

La même année, KUBOTA (136) essaya l'action de l'allocaïne S. Après avoir coupé le sciatique d'une grenouille réflexe près du genou, il plaça sur ce nerf un petit tampon de coton trempé dans l'anesthésique et constata, au bout de trois à sept minutes, que les stimulations périphériques ne donnaient plus de réflexes.

En 1920, HIRSCHFELDER, LUNDHOLM, NORRGAARD (107) étudièrent l'action anesthésique de la saligénine et d'autres phénylcarbinols sur les fibres sensitives du sciatique de grenouille. Ils appliquèrent les solutions émulsionnées sur le nerf isolé et cherchèrent la persistance ou la disparition du réflexe de l'autre patte, en plongeant la patte traitée par l'anesthésique dans une solution acide.

En 1922, BONAR et SOLLMANN (26) employèrent la technique de SOLLMANN pour l'étude de trois composés nouveaux. Ils trouvèrent que ces corps présentent les rapports d'efficacité suivants : chlorhydrate de cocaïne 1, novocaïne 0,5, chlorhydrate de diéthylaminopropyldiphénylaminocarbinol 0,25, chlorhydrate d'aminobenzoyldibutylaminoéthanol 2, et chlorhydrate d'aminobenzoyldibutylaminopropanol (butyne), 2.

En 1922, FROMHERZ (81), pour étudier les éthers mixtes d'acide carbonique, renonça à employer le lapin. Il reprit la méthode de SOLLMANN (258) et constata qu'elle avait l'inconvénient de ne pouvoir permettre la comparaison de deux composés sur les deux côtés du même animal. Il modifia donc cette méthode en appliquant la solution anesthésique non plus sur les plexus, à la sortie des racines rachidiennes, mais plus bas sur le nerf sciatique lui-même, à la partie haute de la cuisse. Il put ainsi, comme il l'avait fait du reste sur le lapin, comparer dans une seule expérience l'activité de deux anesthésiques, l'un sur le nerf droit, l'autre sur le nerf gauche. Il produisit l'excitation, pour déclancher le réflexe, de la patte traitée, soit par immersion de cette patte dans un acide dilué (acide acétique à 2 %), soit par pincement. Il n'attribua aucune valeur au retard ou à la prolongation du réflexe et se borna à rechercher la dose qui produisait son abolition complète. Après avoir vérifié, par excitation de la patte dans sa partie haute, que la conduction motrice était bien intacte, il procéda au lavage du nerf et observa le retour de la conductibilité sensitive.

FROMHERZ remarqua que les grenouilles étaient plus sensibles pendant l'époque du frai, en avril. Il remarqua d'autre part que dans cer-

tains cas les deux sciaticques ne réagissaient pas de façon comparable. Il conseilla donc d'effectuer plusieurs essais pour une même solution, sur des grenouilles différentes, ou même sur une même grenouille, après lavage prolongé des nerfs au liquide de RINGER. Dans ce dernier cas, il fallait cependant tenir compte du fait que la grenouille devenait, au cours des essais successifs, de plus en plus sensible. Pour éviter l'influence de l'alcali, il recommanda d'employer des solutions neutralisées, et pour éliminer l'action possible des sels de potassium il utilisa, pour solubiliser ses produits, une solution de chlorure de sodium à 0,9 %.

Par cette méthode l'auteur étudia de nombreux corps nouveaux. Il montra aussi que la cocaïne et la novocaïne sont sur le tronc nerveux sensitif sensiblement de force égale.

En 1923, GRAF (91) chercha les relations qui existent entre la constitution chimique et le pouvoir anesthésique local des éthers leucinoliques N alcoylés de l'acide paraaminobenzoïque, il employa, comme nous l'avons vu, l'essai sur la cornée du lapin, l'essai sur la peau de grenouille, et aussi l'essai suivant sur le nerf sciatique sensitif de grenouille :

Pour ce dernier essai, l'auteur décapita l'animal (*Rana temporaria*) et isola le nerf. Il chercha l'excitabilité sensitive, avant et après action de l'anesthésique, par des excitations faradiques, par une pression forte, et aussi par contact acide. Il considérait l'expérience comme positive quand l'introduction de la patte, traitée, dans l'acide acétique à 3 % produisait le mouvement de la patte opposée au bout de cinq secondes au plus. Il compara entre eux les temps d'action de solutions aux mêmes titres.

GRAF utilisa aussi le sciatique de lapin. Après avoir endormi l'animal au somnifère et préparé le nerf, il détermina l'excitabilité au courant faradique, avant et après action anesthésique. Il tint compte pour cela, d'une part du temps de blocage, et d'autre part de la distance dont il fallait rapprocher les rouleaux pour obtenir une même réponse. Il montra ainsi que le chlorhydrate de l'éther N diéthyl leucinolique (L. a. e) possède sur les fibres sensitives une activité anesthésique environ deux fois plus forte que celle de la novocaïne.

En 1924, GOTTLIEB (89) essaya l'action des isomères de la cocaïne sur le sciatique de grenouille. Il utilisa le procédé de FROMHERZ (81), en tenant compte de toutes les remarques faites par cet auteur. Il résulte de ses essais que la pseudococaïne droite est, sur le nerf sensitif, plus active que tous les autres isomères optiques et stéréochimiques y compris la cocaïne des feuilles. Ces corps s'ordonnent de la façon suivante, par ordre d'activité décroissante : d pseudococaïne, dl pseudococaïne, l cocaïne et dl cocaïne. La d pseudococaïne est sensiblement deux fois plus active que la cocaïne des feuilles ou l cocaïne.

En 1925, SCHMITZ et LÖEVENHARDT (239) étudièrent les propriétés anesthésiques locales de la novocaïne, de la butyne et de l'isocaïne, corps de la même famille, et comparèrent leur activité à celle de la cocaïne.

Ils employèrent sur le lapin une méthode non encore utilisée : « On

anesthésie l'animal, on place une canule dans la trachée, et on maintient une anesthésie légère et constante, par respiration artificielle, en faisant passer l'air dans un flacon d'éther. On isole le nerf sciatique sur toute sa longueur, et on le coupe, après ligature périphérique, de façon que le bout central soit aussi long que possible. On enregistre ensuite les mouvements respiratoires et on détermine le courant faradique minimum encore capable, par excitation sensitive du sciatique, de produire un changement dans la respiration. Ceci fait, on immerge le bout central du nerf dans une solution anesthésique pendant un temps déterminé, une minute exactement. Après un temps de repos égal, on porte de nouveau une excitation, et on voit si le rythme respiratoire est encore modifié. On admet qu'il y a anesthésie complète s'il n'y a plus d'effet sur la respiration, et si une stimulation portée au-dessus de la partie traitée produit encore la réaction normale. En comparant les concentrations limites de chaque anesthésique les auteurs peuvent donc comparer leur valeur. Ils recommandent d'effectuer des essais comparatifs sur les deux nerfs du lapin.

SCHMITZ et LÖVENHARDT trouvèrent par cette méthode que l'isocaïne (chlorhydrate du paraaminobenzoyldiisopropylaminoéthanol) est aussi active que la novocaïne (chlorhydrate du paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol) et que ces deux corps sont nettement plus actifs que la butyne (chlorhydrate du paraaminobenzoyldibutylnormalaminopropanol) et que la cocaïne.

En 1927, STEIDLE (266) étudia l'activité de ses dérivés thiophéniques sur le sciatique sensitif de grenouille. Il utilisa dans ce but la méthode de FROMHERZ (81).

La même année CARBONARO (39) essaya l'action de la psicaïne et celle de la cocaïne sur le sciatique sensitif de grenouille. Il déclancha le réflexe par pincements ou par contact acide. Il admit l'égalité d'action entre la cocaïne et la psicaïne.

En 1928, KOCHMANN et BÖHMINGHAUS (126) reprirent ces essais. Ils firent une critique très serrée et très juste des expériences de certains de leurs prédécesseurs. Ils insistèrent notamment sur la nécessité d'abandonner l'étude du réflexe direct pour n'étudier que le réflexe croisé, qui seul permet d'agir sur le nerf sensitif sans agir en même temps sur le nerf moteur. Ils proposèrent, comme l'avaient déjà fait, du reste, d'autres auteurs, de remplacer les excitations mal définies (immersions en solutions acides, pincements...) par des excitations faradiques graduées. Ils donnèrent une technique détaillée, insistant sur les précautions à prendre (chambre humide, température basse) pour conserver longtemps (12 et 24 heures) l'excitabilité de la préparation. Ils présentèrent ainsi une méthode bien étudiée capable, autant du moins que le permet l'usage du chariot du DU BOIS-REYMOND, de donner des résultats quantitatifs.

En 1929, BÖHMINGHAUS et KOCHMANN (25) appliquèrent cette méthode. Ils comparèrent l'action des anesthésiques locaux sur les fibres sensibles à leur action sur les fibres motrices, l'une et l'autre action s'exerçant sur

le nerf sciatique, mixte, de grenouille, et pouvant être suivie par des excitations faradiques graduées. Pour éliminer l'influence du temps, et ne pas avoir à tenir compte de la rapidité plus ou moins grande de pénétration suivant les substances, et suivant la nature et la répartition des fibres nerveuses, les auteurs cherchèrent la dose d'anesthésique limite capable de paralyser les fibres sensitives et les fibres motrices après action prolongée pendant 12 ou 24 heures.

De ces expériences les auteurs tirent les conclusions suivantes :

Le réflexe est supprimé, généralement, à des concentrations anesthésiques plus faibles que celles qui suppriment la contraction musculaire directe. De même, en général, la suppression du réflexe se produit plus tôt que la paralysie des nerfs moteurs. On peut donc dire que les nerfs sensitifs et moteurs présentent vis-à-vis des anesthésiques locaux une sensibilité différente et que les premiers sont généralement plus sensibles. Mais les auteurs remarquent, à la suite de SANTESSON, que la stovaine, par exemple, n'est guère plus active sur le nerf sensitif que sur le nerf moteur et qu'elle agit plus rapidement sur ce dernier. On peut donc ajouter que les nerfs sensitifs et moteurs, qui réagissent de façon différente, réagissent en outre de façon non parallèle, de telle sorte qu'il n'est pas possible de conclure de l'action sur le nerf moteur à l'action sur le nerf sensitif, et réciproquement.

Nous verrons plus loin que ces conclusions s'accordent parfaitement avec nos résultats ; nous avons même publié ces constatations avant les deux auteurs allemands (215). Pourtant nous ne sommes pas d'accord en tous points avec BÖHMINGHAUS et KOCHMANN. Nous aurons l'occasion plus loin, à propos de la psicaïne et de la stovaine, d'examiner en détails certains des résultats trouvés par ces auteurs. Nous pouvons cependant, dès maintenant, faire les remarques suivantes. Il est, à notre avis, assez peu logique de choisir, comme temps d'action, des temps aussi longs que 12 et 24 heures, puisque dans la pratique clinique l'anesthésie doit être produite en quelques minutes. Il nous semble d'autre part assez dangereux, malgré toutes les précautions prises, de maintenir en expérience, pendant d'aussi longs temps, des préparations aussi altérables que des nerfs moteurs et sensitifs isolés. Il n'est enfin pas exact de penser qu'une expérience anesthésique pure puisse être prolongée pendant 12 ou 24 heures sans modifications. En effet, nous verrons plus loin qu'en suivant minute par minute l'influence anesthésique sur l'excitabilité nerveuse, mesurée par ses deux paramètres, rhéobase et chronaxie, on assiste en quelques dizaines de minutes, et avec des concentrations voisines de celles qu'emploient les auteurs allemands, à des variations très importantes de l'état des nerfs, moteur ou sensitif. On assiste d'abord à la production du phénomène anesthésique (élévation rapide de la rhéobase, abaissement de la chronaxie), puis, généralement avant une heure, il se produit un phénomène secondaire, marqué par des variations en sens inverse (stabilisation, puis hausse de la chronaxie, stabilisation de la rhéobase et même, dans certains cas, tendance à la baisse de la rhéobase). On peut donc penser que le phénomène étudié au bout

de la 12^e heure, produit par des concentrations aussi fortes¹, n'est plus le phénomène anesthésique pur. Des actions secondaires (fatigue, action plus spécialement toxique...) sont venues modifier, transformer, ou supprimer le phénomène qui nous intéresse. Il nous semble donc assez regrettable que les auteurs aient cru devoir choisir des temps d'action aussi longs et n'aient pas profité de la bonne mise au point de leurs techniques pour suivre, à des intervalles plus rapprochés, et particulièrement dans les premières heures, l'évolution du phénomène anesthésique.

Enfin KOCHMANN et LYDING (128), sur les conseils de O. GROS, repriront ces essais, en tamponnant, à pH 7, (mono et diphosphate de soude) les solutions anesthésiques faites dans du liquide de RINGER, toutes les autres conditions expérimentales étaient maintenues. Ils trouvèrent dans ces conditions des résultats très voisins de ceux qu'ils avaient trouvés avec les solutions d'anesthésiques faites dans du liquide de RINGER sans bicarbonate.

e) *Anesthésie rachidienne.*

L'idée d'injecter une substance analgésiante dans le canal vertébral revient à CORNING (52). Cet auteur, en 1885, fit des injections lombaires de chlorhydrate de cocaïne à des chiens et observa au bout de quelques minutes des troubles sensitifs et moteurs du train postérieur.

BIER (23), en 1899, appliqua le premier ce procédé sur l'homme, et pensa à mettre au service de la chirurgie l'anesthésie ainsi produite. Depuis, la technique de l'anesthésie rachidienne a été sans cesse perfectionnée. Elle représente à l'heure actuelle un des emplois les plus courants des anesthésiques locaux².

Il était donc naturel de penser à utiliser cette méthode pour comparer entre elles les forces anesthésiques des corps nouveaux. Peu de pharmacologistes, cependant, ont utilisé l'anesthésie rachidienne. Peut-être doit-on attribuer ce fait à la difficulté assez grande de réaliser cette technique sur les animaux, et aux dangers incontestables que ferait courir à l'homme l'injection lombaire de corps à propriétés inconnues ? L'essai d'un corps par

1. Les concentrations employées par BÖHMINGHAUS et KOCHMANN pour obtenir la paralysie en 12 heures sont :

Pour le nerf moteur : cocaïne 0,05 %, stovaine 0,01 %, tutocaïne 0,025 %, alypine 0,05 %, novocaïne 0,075 %, psicaïne 0,25 %...

Pour le nerf sensitif : cocaïne 0,01 %, stovaine 0,0075 %, tutocaïne 0,0075 %, alypine 0,0075 %, novocaïne 0,05 %, psicaïne 0,01 %.

Les concentrations que j'ai employées, et qui m'ont permis de constater, généralement en moins d'une heure, la modification du phénomène anesthésique, sont données plus loin, à la page 179.

2. On pouvait se demander si les anesthésiques locaux injectés dans le canal rachidien n'atteignaient pas les centres médullaires en même temps que les nerfs. Un certain nombre de recherches ont porté sur ce point particulier. Il semble résulter de ces essais, et particulièrement de ceux de A. VALENTI (279), sur le chien, que la cocaïne a peu d'influence sur la moelle. L'anesthésie serait due presque exclusivement à l'action sur les origines des nerfs spinaux.

cette technique est presque toujours le fait du chirurgien, quand une assez longue expérience a démontré le peu de toxicité du corps nouveau.

Nous pouvons citer pourtant quelques essais de laboratoire, effectués dans ces dernières années.

Vers 1917, GRIMALDI (93) essaya sur le chien, par la méthode de la ponction dorsale préconisée par JONNESKU, l'action de la tropacocaïne, de la novocaïne et de l'alypine.

En 1919, CARL VÖGTLIN et LIVINGSTON (286) essayèrent sur le chien l'action de solutions d'alcool benzylique dans l'eau physiologique. Ils trouvèrent cette action très analogue à celle que produisent les corps de la série cocaïnique. On sait que ces corps produisent tout d'abord des troubles sensitifs (disparition de la sensibilité à la douleur, puis de la sensibilité au tact, enfin de la sensibilité à la température) et que la paralysie motrice ne se produit qu'en dernier lieu.

Les auteurs eurent, en outre, l'idée d'injecter l'alcool benzylique en solution dans l'huile d'olive. Ces solutions huileuses présentèrent, d'après eux, l'avantage de ne pas diffuser vers le haut. Ils essayèrent encore, et avec succès, l'anesthésie spinale chez le singe normal.

SEIKO KUBOTA (136), la même année, essaya sur le lapin la valeur anesthésique, en injection rachidienne, de l'allocaïne S. Après avoir fixé un lapin sur une planchette, il lui injecta 0 cc. 3 d'une solution d'allocaïne à 0,5 ou 1 %, en passant entre la 5^e et la 6^e vertèbre sacrée. Il constata que le train postérieur était rapidement paralysé. Cette paralysie se prolongeait pendant une à trois heures. L'auteur ne remarqua aucune action nocive.

Enfin, en 1927, CARBONARO (39) essaya l'action de la psicaïne en injection lombaire sur le chien. Cette substance, en solution physiologique, était injectée en passant entre les dernières vertèbres lombaires. Une quantité de un centigramme injectée à un chien de 7 kilogs provoqua presque immédiatement la paralysie du train postérieur et une anesthésie complète, limitée aux membres postérieurs et au bassin, qui dura de 20 à 30 minutes.

f) *Anesthésies chirurgicales.*

La littérature chirurgicale est très riche en publications purement cliniques sur la valeur de tel ou tel produit anesthésique. Presque toujours ces observations ne font que confirmer les essais de laboratoire et consacrent par l'épreuve pratique finale, sur l'homme, les données fournies par les essais sur animaux. Nous avons voulu dans ce travail étudier spécialement les techniques de laboratoire qui permettent d'éliminer les produits dangereux, et peuvent seules guider avec précision l'œuvre de synthèse chimique. Nous ne passerons donc pas en revue les publications purement chirurgicales faites sur ce sujet.

Cependant, certains de ces travaux cliniques ont été faits dans un but très voisin du nôtre. Les auteurs, choisissant des opérations chirurgicales particulières, ont pu diviser en deux parties semblables le champ à anesthé-

sier et ont pu agir par comparaison avec deux solutions différentes. Les résultats apportés par ces auteurs ont donc une véritable valeur comparative. Nous allons citer quelques-uns de ces essais, particulièrement typiques.

En 1904, CHAPUT (48), pour se rendre compte du pouvoir analgésique de la stovaïne et le comparer à celui de la cocaïne, fit, dans deux cas (ablation d'une balle dans le bras, et incision d'abcès sous-deltoidien), l'anesthésie de la ligne d'incision pour une moitié à la cocaïne à 1/200 et pour l'autre moitié à la stovaïne au même titre. Il constata que l'analgésie était absolument identique sur toute la longueur de l'incision. Il utilisa donc systématiquement la stovaïne à 1 pour 200 et obtint toujours une anesthésie parfaite.

En 1910, G. PIQUAND et L. DREYFUS (196), tous deux élèves du professeur RECLUS, utilisèrent les méthodes préconisées par ce dernier dès 1904 (210), et complétèrent ainsi les constatations qu'ils avaient faites au laboratoire (essais sur le sciatique de grenouille et sur la cornée du lapin, injections intradermiques au lapin) par des observations cliniques.

Ils constatèrent qu'il était très délicat de comparer l'efficacité des anesthésiques en se basant sur l'interrogation des malades. Aussi, pour éliminer autant que possible les grandes différences de sensibilité qui existent entre les divers individus et les diverses régions, ils eurent l'idée, au cours de résections étendues de varices du membre inférieur, d'employer sur la moitié la plus basse de la région opératoire un anesthésique connu, par exemple la cocaïne, et sur la moitié supérieure l'anesthésique à comparer. Ils notèrent soigneusement au cours de l'intervention toutes les sensations accusées par le malade. Ils firent ainsi un certain nombre d'études comparatives pour la cocaïne, la stovaïne et la novocaïne.

D'après leurs recherches, la cocaïne paraît être le plus puissant des anesthésiques locaux. Avec la solution à 1 pour 200, conseillée par RECLUS, on obtient facilement une suppression complète de toute douleur ; l'anesthésie apparaît au bout de deux à trois minutes et persiste en moyenne de 50 à 60 minutes, temps suffisant pour exécuter la plupart des opérations. Avec une solution plus concentrée (1 pour 100) l'anesthésie apparaît presque immédiatement et dure plus longtemps, 80 à 90 minutes. Avec une solution moins concentrée (1 pour 400) l'anesthésie n'apparaît qu'au bout de six à sept minutes, est souvent très incomplète, et ne dure guère plus de 20 à 30 minutes. Les solutions très diluées, préconisées par SCHLEICH (237), ont un pouvoir anesthésique presque nul. Si on fait une incision sur un trajet cutané, injecté mi-partie avec une solution de cocaïne à 1 pour 200, mi-partie avec une solution à 1 pour 1.000, le patient crie dès que le bistouri passe de la première zone à la seconde.

La stovaïne paraît posséder une puissance anesthésique inférieure à celle de la cocaïne. Une solution de stovaïne à 0 gr. 75 % posséderait un pouvoir anesthésique équivalent à celui d'une solution de cocaïne à 0 gr. 50 %. Notons que pour éviter la phase douloureuse qui se produit pendant l'injection de la stovaïne et pour hâter l'établissement de l'anes-

thésie, les auteurs utilisèrent des solutions de stovaïne préparées, non plus dans l'eau, mais dans le sérum physiologique. Nous savons que, dans le même but, et pour augmenter le degré et la durée de l'anesthésie, BILLON avait proposé d'employer soit des solutions alcoolisées de stovaïne, soit des mélanges de cocaïne et de stovaïne.

La novocaïne possède d'après les auteurs un pouvoir anesthésique supérieur à celui de la stovaïne et presque égal à celui de la cocaïne. Douleuruse en solution dans l'eau distillée, elle n'est plus douloureuse dans le sérum physiologique.

Les auteurs étudièrent, en outre, l'influence de l'addition d'adrénaline à la cocaïne, à la novocaïne et à la stovaïne. Ils trouvèrent que cette addition, au moins pour les deux premiers corps, augmente nettement la durée de l'anesthésie. Ils étudièrent encore d'autres anesthésiques locaux : alypine, tropacocaïne, eucaïne β . Pour eux les valeurs anesthésiques de ces corps se rapprochent soit de celle de la novocaïne (alypine), soit de celle de la stovaïne (tropacocaïne et eucaïne β).

On voit donc que les deux auteurs, sans arriver cependant à des résultats très précis, réussirent à classer entre elles les valeurs anesthésiques des corps qu'ils ont étudiés.

g) *Phénomènes qui accompagnent la suppression de la conductibilité nerveuse, dans l'action des anesthésiques locaux sur le nerf.*

Les auteurs, dont nous allons examiner les travaux, ont étudié soit les modifications microscopiques produites sur le nerf par les anesthésiques locaux, soit l'influence qu'exercent ces corps sur le métabolisme des troncs nerveux, soit les modifications de la « variation négative » qui se produit, pour le nerf, sous l'influence anesthésique locale.

Ces auteurs n'ont pas cherché à utiliser leurs constatations pour comparer entre eux les corps que nous étudions. Il nous semble utile pourtant d'examiner rapidement ces travaux. Ils pourraient, en effet, servir au but que nous poursuivons, et ils nous permettraient d'entrer plus avant dans la connaissance des phénomènes anesthésiques.

a) Modifications apparentes produites sur le nerf par action des anesthésiques locaux. — Dès les premiers essais d'anesthésie par la cocaïne, on pensa qu'il se produisait un changement temporaire, une altération passagère, des éléments nerveux directement touchés.

ARLOING (13) le premier, en 1885, essaya de voir cette altération. Pour ceci il immergea un fragment de nerf sciatique de grenouille dans une solution forte de cocaïne et constata que sous l'influence du toxique le contenu des fibres devenait brun jaunâtre, puis se coagulait.

En 1898 von VEREBELY et HORWATH (282) décrivirent et dessinèrent les changements anatomiques produits par anesthésie cocaïnique sur certains éléments nerveux : corpuscules de HERBST du bec de canard, et cor-

puscules de WATER-PACCINI du mésentère de chat. En 1903 ODIER (191) décrivit l'aspect que prennent les ramifications des nerfs sensitifs dans la cornée du lapin sous l'influence anesthésique locale.

Mais ce fut SANTESSON (233) qui, le premier, en 1909, mit vraiment en évidence les changements morphologiques produits sur les troncs nerveux. Il examina, après fixation et coloration, des fragments de nerfs de lapins ou de grenouilles, traités dès le prélèvement ou bien immergés, au préalable, pendant une demi-heure, dans une solution à 5 % de cocaïne ou de stovaine. Il constata des changements (taches, exfoliations) dans la gaine de myéline et des rétrécissements du cylindre-axe. Ces modifications, très nettes pour la cocaïne, l'étaient encore plus pour la stovaine ; et dans certains cas, avec ce dernier corps, l'auteur constatait une véritable disparition de la myéline avec rétrécissement accentué du cylindre-axe. Des solutions salines, des solutions de morphine, appliquées sur les nerfs, dans les mêmes conditions, étaient loin de produire les mêmes effets. L'auteur crut donc pouvoir conclure qu'il s'agissait là d'une action spécifique exercée par les anesthésiques locaux, et qu'il existait entre ces corps et certains composants de la gaine une véritable affinité, permettant le passage rapide de ces corps, à travers la gaine, jusqu'aux éléments conducteurs.

En 1911, G. MARINESCO et M. STANESCO (177) examinèrent à l'objectif à immersion et à l'ultramicroscope les modifications subies par les fibres nerveuses sous l'influence de corps divers. Ils constatèrent avec netteté des modifications produites sous l'influence des anesthésiques locaux, et remarquèrent que les changements réalisés par la stovaine et la cocaïne étaient en rapport avec le degré de concentration de ces substances. C'est ainsi que la cocaïne produisait des modifications considérables, et presque instantanées, de la myéline, quand on plaçait le faisceau nerveux dissocié dans une solution à 1 % de cocaïne dans le sérum physiologique. Les auteurs constatèrent, dans ces conditions, que le contour de la fibre devenait sinueux, ondulé, et qu'à son niveau, à la surface de la myéline apparaissaient des modifications morphologiques typiques (excroissances, champignons, anneaux, arcs). Ces modifications, tout d'abord discrètes et disséminées, devenaient peu à peu très rapprochées. Ils virent en outre que ces changements devenaient de plus en plus petits, au fur et à mesure que le titre des solutions diminuait.

Les auteurs pensèrent que la cocaïne et la stovaine, et aussi la scopolamine et la morphine, exerçaient leur action sur l'état physique de la myéline qu'elles gonflaient et dont elles modifiaient l'état de surface. Cette action, du reste, semblait, pour eux, se localiser à la myéline, et les auteurs ne constatèrent pas de changements morphologiques du cylindre-axe.

MARINESCO et STANESCO étudièrent encore l'action du chloroforme et celle de l'éther. Pour le premier de ces corps ils constatèrent non seulement une action sur la myéline, mais encore des modifications nettes (irrégularités et renflements) du cylindre-axe. Pour l'éther ils notèrent un gonflement, avec formations de granulations dans la myéline, sans que les pro-

priétés morphologiques apparentes, ou les propriétés optiques du cylindre-axe fussent modifiées.

En 1914, L. et M. LAPICQUE et R. LEGENDRE (153) observèrent sous l'influence d'agents très divers une modification particulière des fibres nerveuses. Ils constatèrent en outre que ce changement morphologique accompagne systématiquement un changement d'excitabilité (hausse de réhobase et baisse de chronaxie).

Ils examinèrent les fibres nerveuses à l'état vivant, sans aucune lésion du nerf, entre lame et lamelle, et firent agir sous le microscope (technique détaillée dans la communication de R. LEGENDRE (145)) des solutions de chlorhydrate de cocaïne à 1, 2, 3 pour 1000. Ils virent se produire sous cette influence, de même que sous l'influence de l'eau chloroformée salée diluée au 1/10, des modifications morphologiques importantes : « La myéline se gonfle un peu en devenant plus réfringente, la démarcation de ses deux bords s'accroît, elle paraît brillante et saillante comme une baguette de verre ; ensuite elle se gonfle davantage et redevenue moins réfringente elle empiète notablement sur la largeur primitive du cylindre-axe. Sa démarcation devient sinueuse, puis elle pousse des bosselures qui pointent tout à coup ici où là, s'accroissent à vue d'œil au travers du cylindre-axe, puis s'immobilisent. Ces excroissances sont surtout marquées aux environs des étranglements de RANVIER où elles forment d'une façon précise des digitations remarquables. En faisant circuler de l'eau physiologique pure autour de la préparation on voit ces modifications rétrocéder peu à peu. Si l'on fait agir une solution deux fois plus concentrée, le gonflement de la myéline s'exagère, sa réfringence diminue encore, les bosselures s'accroissent jusqu'à traverser complètement et couper le cylindre-axe. »

Les auteurs constatèrent qu'à la concentration de 3 pour 1.000 le chlorhydrate de cocaïne provoquait rapidement l'interruption du cylindre-axe par le gonflement de la myéline, et ils virent qu'à ce degré d'intoxication le nerf était devenu inexcitable. Ils virent des phénomènes semblables se produire par applications d'éther et de solutions de sulfate de strychnine ou d'oxalate de sodium. Mais ils ne constatèrent plus ces modifications sous l'influence du curare, ou ne les virent que légères ou transitoires sous l'influence du chlorhydrate de solanine ou celle du chlorhydrate de morphine.

On voit donc que les constatations de L. et M. LAPICQUE et de R. LEGENDRE sont plus complètes que les précédentes. On peut déduire de leurs travaux que l'intensité des modifications morphologiques est parallèle à l'intensité des modifications de l'excitabilité et que toutes deux suivent fidèlement la concentration de la substance anesthésique. Il est donc bien possible, comme nous l'avons dit plus haut, d'utiliser les méthodes microscopiques, pour avoir des renseignements valables sur la force anesthésique d'un composé inconnu.

3) Influence de l'action des anesthésiques locaux sur le dégagement de gaz

carbonique produit par le nerf. — VERWORN (283), en 1909, émit l'idée que la narcose était due à une véritable asphyxie. MANSFELD (176), la même année, arriva à une conclusion similaire. Depuis, bien d'autres auteurs se rallièrent à leur avis. Cependant, d'autres opinions divergentes furent émises. WARBURG (290), LÖB et WASTENEYS (167) pensèrent que la diminution du taux d'oxydation ne pouvait être considérée comme la cause de la narcose, qu'elle en était plutôt une conséquence. WINTERSTEIN (301), TRAUBE (275) pensèrent, d'autre part, que cette diminution n'était ni la cause, ni une conséquence directe de la narcose. Pour eux, elle était plutôt le résultat de phénomènes secondaires.

Quoi qu'il en soit, il semble que l'activité de l'oxydation, et par conséquent la quantité de CO_2 dégagée, varie en même temps que l'amplitude du phénomène narcotique. Des recherches extrêmement intéressantes, d'une grande finesse technique, ont été effectuées sur les échanges gazeux produits par les nerfs, à l'état normal ou sous diverses influences.

LUDWIG HABERLANDT (99), en 1911, étudia les variations d'intensité des échanges respiratoires du nerf, au repos et au cours de l'excitation et de la télanisation électrique. Il employa pour ces expériences le microspiromètre de THUNBERG-WINTERSTEIN, suivit les précautions indiquées par WIDMARK, et travailla sur le sciatique de grenouille. Il crut pouvoir conclure que dans l'excitation prolongée des nerfs il y avait augmentation des échanges respiratoires.

De leur côté, TASHIRO et ADAMS (271), en 1914, trouvèrent que la production du CO_2 par le nerf de la pince de crabe est notablement diminué quand le nerf est narcotisé par l'éthyluréthane ou l'hydrate de chloral en quantité suffisante. Avec des concentrations narcotiques plus faibles, ils trouvèrent au contraire que la sécrétion de CO_2 est augmentée. Plus tard TASHIRO (270) montra qu'il y avait le long des fibres nerveuses des variations graduées du métabolisme, les fibres afférentes produisant toujours plus de CO_2 dans la partie la plus éloignée du nerf, les fibres efférentes présentant les propriétés inverses. Il fut ainsi amené à penser que ces phénomènes étaient liés au degré de fonctionnement du nerf. Il vit enfin que les anesthésiques locaux, employés en concentration convenable, altèrent et inversent même les caractères du métabolisme.

Sur les conseils de TASHIRO, SHUICHI NIWA (244), en 1919, étudia de plus près cette influence des anesthésiques locaux, et en particulier de la cocaïne, sur le métabolisme du nerf mixte. De ces travaux fort délicats, l'auteur tira les conclusions suivantes : 1° le sciatique de grenouille (*Rana pipiens*) traité par des solutions de chlorhydrate de cocaïne, à concentration insuffisante pour produire l'anesthésie, produit plus de CO_2 que le nerf normal ; 2° si on emploie des concentrations donnant une anesthésie complète, mais réversible, on réduit le métabolisme nerveux à un degré variable dépendant de la profondeur de l'anesthésie ; 3° l'excrétion de CO_2 diminue d'autant plus que le nerf est traité plus longtemps, et ceci est vrai pour toutes les concentrations étudiées.

De ces travaux, il résulte donc qu'il y a une relation étroite entre le métabolisme du nerf et son excitabilité. Il serait donc, peut-être, possible de suivre l'action anesthésique par le dégagement de CO_2 sécrété par le nerf.

γ) *Modifications de la « variation négative » du nerf sous l'influence des anesthésiques locaux.* — H. BORUTTAU (27), dans son étude sur les modifications produites par divers poisons sur les courants électrotoniques du nerf, constata que les solutions de cocaïne produisent très rapidement la suppression de la variation négative. Peut-être pourrait-on utiliser ce fait pour avoir une mesure du phénomène anesthésique ?

δ) *Modifications de la teneur en calcium du nerf sous l'influence des anesthésiques locaux.* — En 1928, SIMON et SZELOCZBY (252) ont montré que la teneur en calcium du nerf varie sous l'action de la cocaïne. En l'espace de deux heures, la quantité de calcium, diffusée d'un nerf maintenu dans une solution physiologique de chlorure de sodium contenant 0 gr. 5 % de chlorhydrate de cocaïne, est toujours plus grande que pour l'autre nerf du même animal (lapin) maintenu dans une solution physiologique sans cocaïne. Ces recherches, d'un très grand intérêt physiologique, pourraient peut-être donner quelque indication sur l'activité d'un anesthésique ?

On pourrait rapprocher de certains des phénomènes précédents les modifications produites par les anesthésiques locaux sur la rhéobase et la chronaxie des nerfs. Cette assimilation ne serait pas absolument exacte. En effet, les variations de rhéobase et de chronaxie ne sont pas, comme les précédentes, des phénomènes différents qui produisent, qui suivent, ou qui accompagnent les variations de l'excitabilité nerveuse. La rhéobase et la chronaxie sont, d'après leur définition même, les deux paramètres de l'excitabilité. Ces deux paramètres ne font qu'un avec cette excitabilité. Ils l'expriment. Mesurer les variations de ces paramètres c'est mesurer directement l'excitabilité elle-même.

C'est donc plus loin, avec beaucoup de détails, que nous étudierons l'action des anesthésiques locaux sur la rhéobase et sur la chronaxie des nerfs. Disons de suite que cette étude nous a permis de mesurer de façon exacte l'activité des anesthésiques locaux sur les nerfs moteurs et sensitifs.

CHAPITRE II

TRAVAUX PERSONNELS. MÉTHODES PROPOSÉES POUR MESURER L'ACTIVITÉ DES ANESTHÉSQUES LOCAUX

En 1921, au moment où j'ai commencé à m'intéresser aux essais pharmacologiques des anesthésiques locaux, la plupart des méthodes que nous venons d'examiner avaient déjà été proposées.

Certaines d'entre elles retinrent peu mon attention. Il me sembla, en effet, que ces techniques, utilisant l'action dépressive sur les cellules, en général, ou l'action anesthésique sur les centres nerveux supérieurs, ne pouvaient pas donner une idée exacte des propriétés anesthésiques locales qui nous intéressaient seules. Il fallait évidemment s'adresser aux méthodes qui utilisaient l'action même sur les appareils nerveux locaux. Parmi ces méthodes, il fallait encore faire un choix. Les unes s'adressaient au nerf moteur, les autres au nerf sensitif. Les unes choisissaient comme champ d'expérience les muqueuses linguale, buccale, cornéenne, d'autres préféraient l'action sur la peau de grenouille ou l'action par injection dans le tissu cutané humain.

Il était du reste impossible de se contenter d'une seule méthode. Des travaux importants de FROMHERZ (81) et de SOLLMANN (261) montraient en effet que les anesthésiques locaux agissaient de façon différente selon l'endroit du corps où on les appliquait. Tel corps, très actif sur le tronc nerveux dénudé, ne présentait plus qu'un pouvoir anesthésique faible sur les terminaisons nerveuses, mieux protégées, des muqueuses. D'autres corps présentaient les phénomènes inverses. Il fallait, pour faire un travail complet, effectuer au moins deux essais, l'un sur les muqueuses, l'autre sur les nerfs.

Pour ce dernier essai fallait-il se contenter, comme l'avaient fait de nombreux auteurs, d'essayer seulement l'action sur le nerf moteur ? Ceci ne m'a pas semblé possible. En effet, le but de l'anesthésie locale étant, par définition, d'entraver l'apport aux centres des perceptions douloureuses ou génératrices de réflexes, il était évident que l'action sur les fibres nerveuses sensitives était, de beaucoup, la plus intéressante. En outre l'hypothèse selon laquelle les anesthésiques locaux agissaient de même façon sur les deux sortes de fibres nerveuses ne me parut nullement fondée. Il fallait donc étudier l'action sur le nerf moteur et aussi l'action sur le nerf sensitif. Je dirai tout de suite que ces deux actions se sont montrées, dans mes expériences, totalement différentes. Il était donc parfaitement nécessaire de les étudier toutes deux.

Il fallait maintenant mesurer la valeur anesthésique « en surface » suivant l'expression de FROMHERZ. Je n'ai pas cru, pour ceci, pouvoir retenir la méthode qui utilise la peau de grenouille. ZORN (303) a, en effet, montré le peu d'exactitude que présente cette technique, et FROMHERZ (81) ainsi que SOLLMANN (261) ont constaté que les résultats obtenus sur la peau de grenouille sont très analogues aux résultats obtenus sur la cornée. La méthode d'essai sur la peau humaine, par injection intradermique, ne m'a pas semblé non plus devoir être retenue. Ses résultats malgré toutes les précautions prises, notamment par RHODE (218), ne peuvent pas être suffisamment objectifs. L'emploi des animaux ne semble pas, non plus, constituer un progrès. Du reste, comme nous l'avons dit, nous ne savons pas si cette méthode s'adresse aux filets nerveux ou aux terminaisons nerveuses, si elle mesure une anesthésie de conduction, ou une anesthésie de surface. Je me suis donc adressé, pour la mesure de l'anesthésie de surface, d'abord aux terminaisons nerveuses de la muqueuse linguale. Puis, avec de bien meilleurs résultats, j'ai utilisé la cornée du lapin.

Nous allons examiner successivement les méthodes que j'ai étudiées : essai, de peu de valeur, sur la muqueuse linguale, essai bien plus net sur la cornée du lapin, enfin essais très satisfaisants sur le nerf moteur de la grenouille et sur les nerfs sensitifs de la grenouille et du chien.

Pour chacun de ces essais, je rappellerai brièvement les données suivies par mes prédécesseurs, et je mettrai, en regard, les principes qui m'ont guidé, la technique utilisée et les essais de contrôle que j'ai effectués.

Je comparerai enfin, dans un troisième et dernier chapitre, les résultats que j'ai obtenus à ceux qu'ont trouvés les auteurs que j'ai cités.

I. — ESSAI DE MESURE DE L'ANESTHÉSIE PRODUITE SUR LES TERMINAISONS NERVEUSES DE LA MUQUEUSE LINGUALE.

Aucun des essais signalés, qui utilisent les muqueuses de la bouche, ne donne, d'après leurs auteurs, de résultats suffisamment exacts. J'ai essayé à mon tour d'utiliser la muqueuse linguale. Je n'ai pas obtenu de meilleurs résultats.

Au début de mes essais, j'appliquais sur la pointe de la langue, en renversant le tube qui la contenait, une solution anesthésique tiédie. Après avoir maintenu pendant quatre minutes le tube ainsi renversé, j'essayais d'estimer la profondeur de l'anesthésie. Cette méthode avait l'avantage de localiser parfaitement la zone anesthésiée, mais elle n'indiquait pas la quantité de substance fixée par la muqueuse. Plus tard, il m'a semblé préférable de laisser tomber sur la pointe de la langue deux gouttes de la solution à essayer, de laisser agir deux minutes, puis après lavage de la bouche de chercher la sensation anesthésique.

Pour classer entre elles les différentes solutions anesthésiques on pouvait procéder de deux façons différentes. Un premier procédé consistait

à apprécier l'intensité plus ou moins grande de chaque anesthésie. Je n'ai pu l'appliquer ici. En effet, il me fut presque impossible d'établir un classement net, même pour des solutions de concentrations de 2 en 2 fois plus grandes.

Le deuxième procédé me sembla d'abord plus facile. Il consistait à estimer comme équivalentes les solutions qui produisaient la plus petite anesthésie perceptible. J'ai cru tout d'abord pouvoir ainsi classer les forces anesthésiques de corps divers. Dans des essais plus poussés je m'aperçus qu'il était très difficile de distinguer la sensation anesthésique des sensations plus ou moins irritantes qui peuvent l'accompagner. Cette impossibilité, où l'on est, de définir avec netteté, même de façon subjective, l'action que l'on cherche rend donc cette méthode totalement inutilisable.

II. — MESURE DE L'ANESTHÉSIE PRODUITE SUR LES TERMINAISONS NERVEUSES DE LA CORNÉE.

Parmi les méthodes nombreuses, préconisées par les auteurs cités plus haut, nous avons à retenir en particulier celles de MÖRGENROTH (187), de FROMHERZ (80), de SOLLMANN (260), sur la cornée animale et celle de FREY (78) sur la cornée humaine¹.

Notre but était surtout de guider le chimiste dans son œuvre de synthèse. Nous pouvions donc avoir affaire à des corps irritants ou même caustiques. Nous avons par conséquent renoncé à utiliser la cornée humaine.

Aucune des méthodes proposées ne nous a semblé suffisante. Elles présentent toutes des fautes nettes de technique :

1° Les auteurs ignorent la quantité de substance anesthésique qu'ils font agir sur la cornée. En effet, d'une part ils remplissent indifféremment le sac de la paupière, qu'il soit grand ou qu'il soit petit, et d'autre part ils ne tiennent nul compte de la partie de la solution absorbée par la paupière inférieure, partie perdue pour la cornée. Il faut donc appliquer une quantité connue de substances anesthésiques sur la cornée elle-même.

2° La recherche de l'anesthésie manque de netteté. L'essai se fait à des temps trop longs (SOLLMANN), ou non déterminés d'avance (FROMHERZ). Le réflexe est déclenché, dans la plupart des cas, par des pressions insuffisamment graduées et avec des instruments mal définis.

3° La plupart des auteurs effectuent des essais trop peu nombreux (FROMHERZ, SOLLMANN). Ces essais sont souvent très fortement gênés par les grandes variations individuelles des cornées traitées. Ces variations peuvent se faire sentir sur les deux yeux d'un même lapin, de telle sorte que ces deux yeux réagissent parfois de façon très différente à des doses égales d'un même produit.

1. La méthode préconisée par GRAF (91) nous paraît être, de toutes les méthodes que nous avons vues, de beaucoup la mieux étudiée. Elle nous paraît pourtant manquer de netteté dans les conditions initiales de l'essai. Parue en 1923, nous l'ignorions au moment où nous avons commencé nos propres recherches (1921).

4° Enfin, aucun des auteurs cités ne tient compte de l'accoutumance très rapide que subissent les cornées pour les substances anesthésiques. C'est pourtant là une cause d'erreur des plus importantes.

Pour toutes ces raisons, il ne m'a pas semblé possible d'appliquer une des méthodes indiquées plus haut. J'ai donc procédé à un certain nombre de recherches pour fixer une technique régulière et éviter les causes d'erreur que je viens d'envisager.

Je vais exposer maintenant la méthode à laquelle je me suis arrêté et les essais que j'ai effectués pour vérifier son exactitude.

a) *Principe de la méthode suivie.*

Alors qu'un œil normal réagit à la première excitation mécanique faite à l'aide d'un crin fin, un œil anesthésié ne réagit plus à une excitation unique. Mais si on multiplie ces excitations, on constate que pour certaines anesthésies le réflexe se produit à partir d'un certain nombre d'excitations. Pour d'autres anesthésies, au contraire, le nombre d'excitations qu'il faudrait atteindre serait si grand qu'en pratique la cornée peut être considérée comme inexcitable. Mais le fait est là : en répétant plusieurs fois l'excitation au crin il est possible de provoquer le réflexe, alors qu'une seule excitation demeure inefficace, et il semble que le nombre des excitations nécessaires pour provoquer le réflexe soit proportionnel à l'action anesthésique. Ce fait se rattache sans doute au phénomène de la « sommation des excitations », de l'« addition latente des excitations », qui rend possible par la répétition d'une excitation légère une action qu'une seule excitation est incapable de produire.

Examinons ces constatations de plus près :

Appliquons sur la cornée une solution analgésique suffisamment concentrée. Nous obtiendrons une bonne anesthésie de la cornée. Il sera alors possible d'exciter la cornée, non seulement une fois, mais un grand nombre de fois, sans qu'il y ait réponse et fermeture des paupières. Nous aurons là une *anesthésie complète*.

En pratique les excitations ont été répétées en allant de 1 à 100 ; à 100 l'anesthésie a été considérée comme complète. Quand nous parlerons « d'une anesthésie complète », nous entendrons donc une anesthésie qui résiste à 100 excitations au crin.

Appliquons sur la cornée une solution insuffisamment concentrée. Nous obtiendrons une mauvaise anesthésie de la cornée, une *anesthésie incomplète*. Il nous sera possible alors, bien qu'une excitation unique soit toujours inefficace, de provoquer la fermeture des paupières en multipliant les excitations au crin, sans atteindre la centième excitation. De même, dans les minutes qui précèdent une anesthésie complète et dans les minutes qui suivent cette anesthésie complète, il sera possible, bien qu'une excitation soit inefficace, de provoquer la fermeture des paupières en multipliant les excitations, sans atteindre la centième excitation.

Dans ces anesthésies incomplètes et dans ces anesthésies imparfaites de début et de déclin, on constate que, suivant l'état plus ou moins avancé de l'anesthésie, il faut un nombre plus ou moins grand d'excitations pour provoquer une réponse.

Tels sont les principes sur lesquels je me suis appuyé pour apprécier l'intensité d'une anesthésie et pour analyser une anesthésie tout entière ; sa phase de début, sa période d'état et sa phase de déclin. Je vais exposer maintenant de quelle façon j'ai appliqué ces principes à la mesure des anesthésies et à la comparaison des anesthésiques.

b) Technique.

En pratique il a fallu prendre un certain nombre de précautions pour effectuer l'anesthésie et pour évaluer cette anesthésie. Je me suis placé dans des conditions très définies. Le lapin a été choisi comme animal d'expérience.

1° *Vérification du réflexe normal.* — Au début de l'essai, à la minute 0, je vérifie qu'une seule excitation au crin, excitation provoquant une légère dépression de la cornée¹, détermine le réflexe : fermeture complète de la paupière. A la minute 4, je vérifie encore si le réflexe est normal.

2° *Anesthésie de l'œil.* — A ce moment, le lapin est maintenu couché, sa tête est inclinée et son œil est ouvert de façon que le globe oculaire regarde en haut. A la minute 4 $\frac{1}{2}$ un aide place, sur la cornée même, une goutte de la solution anesthésique², l'œil est maintenu ouvert et j'attends une minute exactement. Je fais mettre de nouveau une goutte de la solution anesthésique et j'attends encore une minute exactement. A ce moment le lapin est libéré et laissé une minute et trente secondes au repos. A la minute 8, je recherche si il y a anesthésie.

3° *Recherche de l'anesthésie.* — A la minute 8, tenant le lapin par le corps, sa tête restant libre, je commence les excitations sur la cornée, excitations régulières, provoquant toujours la même dépression, faites à un rythme assez rapide produisant sensiblement 100 excitations à la minute. Je ne tiens pas compte des légers mouvements des paupières et je note le nombre

1. Nous avons vu (travaux de FREY (78) et de GRAF (91)), que le degré de dureté du crin joue un grand rôle dans la recherche de l'anesthésie. Dans la méthode que je vais décrire, essentiellement comparative, je n'avais pas à me préoccuper avec précision de la force du crin. J'ai, en effet, toujours utilisé le même crin pour un essai complet d'anesthésie, c'est-à-dire pour l'essai effectué avec la substance à étudier et pour les essais comparatifs effectués avec les solutions témoins de chlorhydrate de cocaïne de titre connu. Cependant j'ai mesuré à la balance la force du crin employé. Ce crin, retiré d'une brosse à habit ordinaire, était monté sur un tube de verre effilé, et soudé par une goutte de paraffine, de telle façon que la partie libre du crin mesurât 1 cm. 5. Cet appareil, appuyé jusqu'à légère flexion sur un des plateaux d'une balance, faisait sensiblement contrepoids à 1 gr. 50. Il est à remarquer qu'à partir d'une certaine flexion du crin on pouvait augmenter légèrement cette flexion sans augmenter sensiblement la pression portée sur la balance.

2. Il est préférable de mesurer, au lieu d'une goutte, 1/20 de cc. de la solution anesthésique. Des phénomènes tenant à la variation de la tension superficielle de cette solution peuvent en effet intervenir.

d'excitations nécessaire pour obtenir la fermeture complète des paupières. La centième excitation ayant été atteinte sans qu'il y ait fermeture des paupières, les excitations sont arrêtées. Je procède de la même façon aux minutes suivantes : 10, 12 $\frac{1}{2}$, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60. Les essais d'excitation se succèdent donc dans les intervalles suivants : une minute et demie après la période d'application de l'anesthésique (temps : minute 8). Puis deux minutes après (temps : minute 10). Puis deux minutes et trente secondes après (minute 12 $\frac{1}{2}$). Puis deux minutes et trente secondes après (minute 15) et enfin, jusqu'à la fin de l'heure, de cinq en cinq minutes (minute : 20, minute : 25, etc...). Comme on le voit ces intervalles ne sont pas égaux, car on est pris entre la nécessité de constater les anesthésies aibles, fugaces et la nécessité de ne pas fatiguer outre mesure les yeux des lapins. J'allonge donc les intervalles entre les essais au fur et à mesure que les anesthésies de plus en plus longues me le permettent.

4^o Expression de l'anesthésie et courbes. — Nous pouvons traduire l'anes-

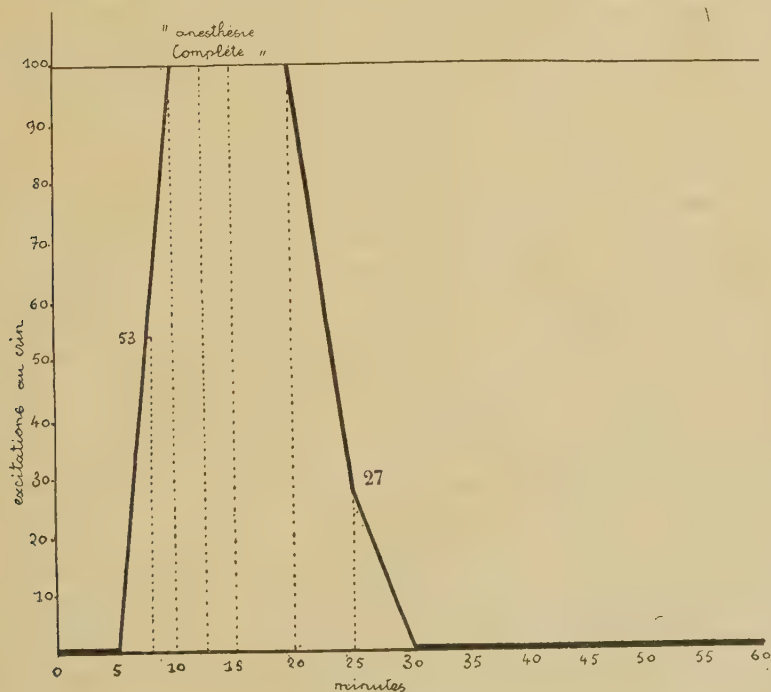


FIG. 1.

thésie par une courbe portée sur un tableau où la ligne des abscisses indiquera les minutes de 0 à 60 et la ligne des ordonnées indiquera le nombre des excitations au crin de 1 à 100.

Prenons comme exemple une anesthésie complète : soit l'anesthésie provoquée sur l'œil droit du lapin I par 2 gouttes d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 2 %.

A la minute 0 et à la minute 4 le réflexe a été normalement obtenu dès la première excitation.

A la minute 8 il a fallu, pour obtenir le réflexe, 53 excitations.

A la minute 10, après avoir produit plus de 100 excitations, je n'ai pas obtenu le réflexe.

A la minute 12 $\frac{1}{2}$ de même.

A la minute 15 de même.

A la minute 20 de même.

A la minute 25, le réflexe a été obtenu à la vingt-septième excitation.

A la minute 30, le réflexe a été obtenu dès la première excitation.

A la minute 35, de même, et ainsi jusqu'à la fin de l'expérience.

Nous avons donc obtenu la courbe ci-dessus : Figure 1.

Nous constatons que l'anesthésie peut être considérée comme complète de la minute 10 à la minute 20. Nous avons donc, dans ce cas, au moins dix minutes d'anesthésie complète.

Si l'anesthésie est incomplète, nous aurons une autre courbe avec point maximum qui se trouvera en dessous de la ligne d'anesthésie complète. Soit, par exemple, l'anesthésie provoquée sur l'œil gauche du lapin III par 2 gouttes d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,50 %.

A la minute 0 et à la minute 4, le réflexe a été normalement obtenu dès la première excitation.

A la minute 8, il a fallu, pour obtenir le réflexe, 33 excitations.

A la minute 10, il a fallu 9 excitations.

A la minute 12 et 30 secondes, 2 excitations ont suffi.

A la minute 15, le réflexe a été obtenu dès la première excitation, et ainsi de suite jusqu'à la fin. Nous avons donc obtenu la courbe suivante : Figure 2.

Pour comparer entre elles ces courbes et exprimer par des chiffres la valeur de l'anesthésie obtenue, j'additionne tous les nombres d'excitations nécessaires pour produire le réflexe, depuis la huitième minute jusqu'à la minute 60. Conventionnellement, lorsque la centième excitation est restée sans réponse, je compte 100. Ainsi, une anesthésie nulle sera évidemment traduite par le chiffre 13, c'est-à-dire qu'il y a eu fermeture des paupières dès la première excitation aux minutes 8, 10, 12 $\frac{1}{2}$, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, soit 13 excitations avec réponse immédiate. De même dans cette limite de 60 minutes, une anesthésie absolument complète sera exprimée par le chiffre 1.300.

A partir du chiffre 20, je considère qu'il y a anesthésie non douteuse. Ce chiffre représentera donc le seuil de l'anesthésie.

L'anesthésie forte, étudiée plus haut, sera traduite par le chiffre 487. L'anesthésie faible, étudiée plus haut, sera traduite par le chiffre 54.

5° *Il est nécessaire de placer la solution anesthésique directement sur la cornée.* — Nous avons vu que les auteurs étrangers et en particulier MORGENROTH et GINSBERG (187), FROMHERZ (80) et SOLLMANN (260) recommandaient dans leur technique, pour anesthésier les yeux des lapins, de placer la solution anesthésique dans le sac de la paupière inférieure et de

maintenir une minute, par exemple, le sac rempli avant de remettre le lapin en liberté. Il semble, à première vue, que l'anesthésique absorbé par la paupière est perdu pour l'anesthésie, donc que les auteurs cités plus haut ne peuvent pas connaître la quantité d'anesthésique qui est véritablement utilisé pour l'établissement de l'anesthésie. J'ai fait un certain nombre d'expériences pour vérifier ce fait.

Le 16 juillet 1922, le lapin IV est mis en expérience :

Sur la cornée droite, je laisse tomber trois gouttes de solution de chlorhydrate de cocaïne à 2 %, puis j'attends cinq minutes, aussitôt après je tire le sac de la paupière inférieure gauche, j'y place trois gouttes de la même

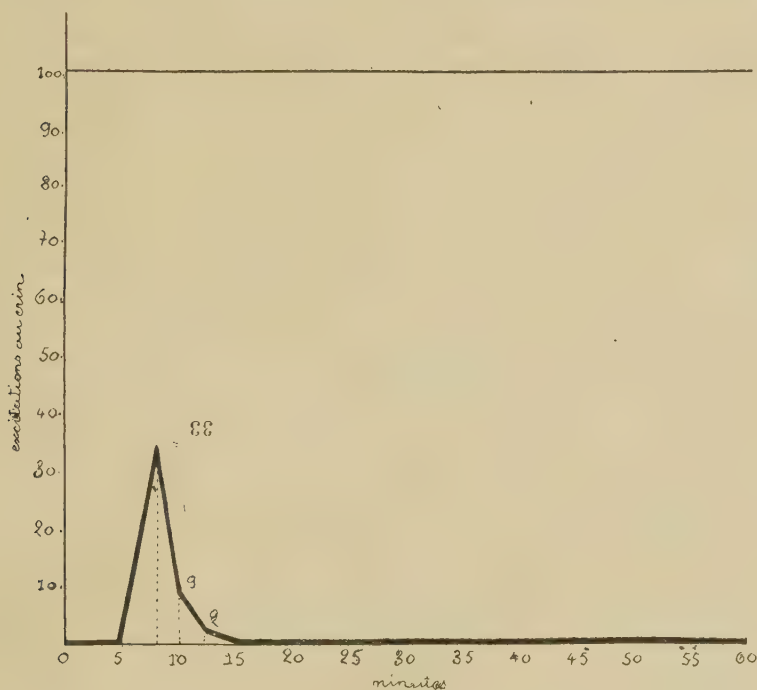


FIG. 2.

solution et je maintiens la paupière éloignée de l'œil pendant cinq minutes. Après ce temps, je retire à l'aide d'un compte-gouttes la partie non absorbée de la solution, sensiblement 1 goutte. Je laisse l'œil se fermer librement et je commence les essais :

L'œil droit donne 435

L'œil gauche donne 111

Le 17 juillet 1922, le lapin I est mis en expérience. Une rondelle de papier buvard de quelques millimètres de diamètre, humectée d'une solution de chlorhydrate de cocaïne à 2 %, puis exprimée, est placée à la partie postérieure de la cornée de l'œil droit. Les essais sont simultanément faits sur la partie postérieure et sur la partie antérieure de l'œil droit. La partie

postérieure est nettement anesthésiée et donne 444, la partie antérieure n'est pas nettement anesthésiée et ne donne que 44 ¹.

Il paraît donc incontestable que seule la partie de la cornée humectée par la solution anesthésique est anesthésiée et que la partie de la solution absorbée par la paupière peut être considérée comme perdue pour l'anesthésie de la cornée. Il semble donc plus logique de placer directement la solution sur la cornée.

6° *Les deux yeux d'un lapin, anesthésiés simultanément, ne réagissent pas exactement de la même façon à une même quantité de solution anesthésique.* — Nous nous souvenons que FROMHERZ et d'autres auteurs pensent éliminer les facteurs individuels des animaux d'essai « en utilisant du même côté toujours un composé connu et de l'autre côté simultanément un composé inconnu ». Il serait légitime de procéder ainsi s'il était prouvé que les deux yeux d'un lapin réagissent au même moment, exactement de la même façon, à des doses égales d'un même produit. J'ai donc fait une série d'expériences pour contrôler cette hypothèse.

J'ai procédé à une série d'essais simultanés, sur les deux yeux, avec deux gouttes de chlorhydrate de cocaïne à 2 %. Les essais du dernier œil mis en expérience étaient simplement décalés de deux minutes (les deux minutes nécessaires à l'anesthésie) sur les essais de l'œil étudié le premier.

Le 20 juillet 1922 :

Lapin I	œil droit	435
	œil gauche	639
Lapin II	œil droit	513
	œil gauche	508

Le 22 juillet 1922 :

Lapin I	œil droit	419
	œil gauche	616
Lapin II	œil droit	609
	œil gauche	367
Lapin IV	œil droit	347
	œil gauche	618

L'anesthésie n'a donc pas été pareille sur un œil et sur l'autre. FROMHERZ ne peut donc pas être autorisé à se contenter de ses deux essais comparatifs. Son essai témoin ne le débarrasse pas de la nécessité de faire de multiples expériences comme l'avaient conseillé MORGENROTH et GINSBERG.

1. A la suite de ces expériences, j'avais commencé à effectuer les anesthésies en appliquant sur la cornée des rondelles de papier buvard humectées d'une goutte de solution anesthésique. Ces rondelles étaient maintenues deux minutes à l'aide d'un bouchon fin. J'ai dû renoncer à employer ce procédé par suite de la grande difficulté qu'il y avait à vaincre la résistance des lapins.

7° Les chiffres donnés par une même solution anesthésique sont quelquefois nettement différents. Il existe plusieurs facteurs de variations. Il faut donc effectuer de nombreuses expériences et en prendre la moyenne. — Nous venons de voir que les chiffres donnés par des solutions identiques, dans des essais simultanés sur les deux yeux d'un même lapin, sont parfois assez différents. Des essais effectués sur les yeux de lapins différents, à des temps éloignés, présenteront donc à plus forte raison d'assez grandes différences. C'est ce que l'expérience montre.

Ainsi, dans un essai du 15 octobre 1922, effectué avec une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 %, les chiffres suivants ont été obtenus :

Lapin I	{	œil droit	168
		œil gauche	294
Lapin II	{	œil droit	99
		œil gauche	285
Lapin III	{	œil droit	152
		œil gauche	260
Lapin IV	{	œil droit	264
		œil gauche	152

Cependant il n'en est pas toujours ainsi, et dans l'essai du 24 novembre 1922, effectué avec une solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 %, les chiffres suivants, très voisins, ont été obtenus :

Lapin I	{	œil droit	124
		œil gauche	144
Lapin II	{	œil droit	148
		œil gauche	152
Lapin III	{	œil droit	152
		œil gauche	132
Lapin IV	{	œil droit	167
		œil gauche	147

Quoi qu'il en soit, en règle générale, les chiffres obtenus dans une même expérience, tout en étant du même ordre de grandeur et quelquefois très semblables, présentent souvent des différences nettes.

En effet, plusieurs sortes de facteurs agissent et modifient l'anesthésie :

a) Il existe d'abord des facteurs de variations tenant à la façon dont l'expérience est conduite. — L'anesthésique peut être placé sur la cornée du lapin de façons différentes (gouttes tombant sur le haut de la cornée, sur le bas de la cornée, sur le blanc de l'œil, sur les bords de l'œil). La solution peut se répartir d'une façon inégale sur l'œil, s'étaler lentement ou se répandre rapidement sur les parties basses. Le lapin mal tenu peut se débattre, fermer l'œil, étaler sa membrane. Il peut se produire aussi une sécrétion

lacrymale qui vient diluer la solution anesthésique, empêcher son absorption¹.

La recherche de l'anesthésie peut être faite aussi de façon différente. Il faut frapper la cornée perpendiculairement sans glisser (le glissement du crin paraît donner une excitation plus forte), sans toucher les cils (la fermeture de l'œil se produirait de suite). Chaque expérimentateur a sa façon personnelle de produire les excitations au crin ; il faut donc qu'une même personne procède à l'essai comparé, complet, d'un même anesthésique.

b) *Il existe en outre des variations individuelles* tenant au lapin et à l'œil même : l'œil peut être particulièrement grand ou particulièrement petit. Sa sensibilité peut être différente. L'œil peut absorber plus ou moins rapidement la solution anesthésique. La fatigue du lapin joue de même un rôle. Il faut laisser reposer l'œil au moins quelques heures avant de s'en servir à nouveau, et, après des anesthésies fortes, il vaut mieux laisser reposer l'œil pendant un jour complet. La température ambiante agit certainement sur l'anesthésie de l'œil et il faut, pendant les temps froids, réchauffer les lapins pendant une demi-heure ou une heure avant de les utiliser. Enfin nous verrons plus loin l'influence très grande produite, sur les résultats, par l'accoutumance qui se fait aux substances anesthésiques. Des yeux traités de façon irrégulière, ou anesthésiés par des doses différentes d'anesthésiques, finissent par réagir de façon absolument différente. Ainsi il m'est arrivé, au début des essais, de rendre totalement dissemblables au point de vue physiologique les deux yeux d'un lapin en essayant sur un œil seulement une solution anesthésique très forte. C'est pourquoi j'ai dû, dans la suite, avoir recours à un lapin spécial, hors série, pour effectuer, quand il y avait lieu, les essais isolés.

c) Il m'est arrivé un certain nombre de fois de constater que des solutions relativement fortes (chlorhydrate de cocaïne à 1 %, à 0,50 %, par exemple) ne donnaient aucun résultat. Le lapin fermait l'œil dès l'approche du crin, sans qu'il y ait contact ou dès le plus léger contact. Ces cas « ratés » sont quelquefois explicables par une mauvaise mise des gouttes, par la présence d'une poussière, d'un cil, ou d'un poil dans l'œil du lapin, mais la plupart du temps ils s'expliquent, comme je l'ai montré ailleurs, par une réaction trop acide de la solution anesthésique. Dans ce cas, il a été procédé de la façon suivante : après avoir constaté que la solution n'a pas agi, j'attends le temps nécessaire pour que le réflexe cornéen soit redevenu absolument normal, et je recommence l'essai en tenant compte uniquement du chiffre donné par cette seconde expérience. Cette seconde expérience est presque toujours valable. Il m'est arrivé aussi quelquefois d'avoir une réponse dans une certaine partie de la cornée et de constater l'insensibilité de cette cornée à d'autres endroits. Dans ces cas, résultant d'une mauvaise

1. Cette cause d'erreur est particulièrement importante pour les substances anesthésiques à propriétés irritantes, comme c'est le cas pour certains corps chimiques de synthèse. Du reste, dans ce cas, l'animal se débat tellement que toute mesure d'anesthésie est impossible.

répartition de l'anesthésique, il a toujours été tenu compte du chiffre donné par la région la plus insensible de la cornée.

Nous voyons donc qu'il existe de nombreux facteurs qui font varier l'anesthésie. Aussi pour diminuer leur importance, j'ai pris chaque fois la moyenne de huit expériences faites sur 4 lapins. Au début, les quatre yeux droits étaient étudiés, puis les quatre yeux gauches ; à l'heure actuelle les deux yeux d'un même animal sont étudiés l'un après l'autre. En effet, les résultats semblent peu influencés par le fait que l'essai d'un œil suive de peu d'instants l'essai de l'autre œil du même animal.

Les chiffres donnés sont donc toujours des moyennes de huit expériences.

Deux séries de lapins ont été utilisées pour l'établissement et la vérification de cette méthode :

1° Des lapins âgés de 1 an et de 2 ans : lapins I, II, III et IV :

2° Des lapins jeunes âgés de 6 à 12 mois : lapins V, VI, VII et VIII.

Une anesthésie même très longue, d'une demi-heure et plus, effectuée par le chlorhydrate de cocaïne, et la recherche de l'anesthésie par un grand nombre d'excitations au crin : 400, 500 et plus, n'altèrent pas l'œil du lapin d'une façon sensible. A la fin de l'expérience, l'œil est à demi fermé, comme fatigué ; par suite de la longue ouverture à l'air il est légèrement desséché, dépoli, et la multiplicité des excitations a formé une sorte de léger pointillé à la surface de la cornée. Il suffit d'humidifier l'œil, en fermant les paupières du lapin, pour que la cornée redevienne claire et brillante. Le lendemain, l'œil est redevenu complètement normal et le lapin peut servir à de nouvelles expériences.

8° *Accoutumance des lapins au chlorhydrate de cocaïne. Les expériences comparatives doivent être faites à intervalles rapprochés.* — J'ai constaté dès mes premiers essais, que les yeux des lapins s'accoutumaient à la solution de chlorhydrate de cocaïne et que les chiffres s'abaissaient.

Les chiffres trouvés, à cet égard, avec 2 gouttes de solution de chlorhydrate de cocaïne à 1 % sont significatifs :

<i>Le 15 octobre 1922, j'obtenais avec la première série de lapins le</i>	
chiffre	209
Après une période où les essais avaient été très souvent renouvelés :	
<i>Le 24 novembre 1922, j'obtenais le chiffre</i>	145
<i>Le 27</i> » » »	122
<i>Le 4 décembre 1922,</i> » »	106

Le 15 mars 1923, j'ai obtenu avec la solution à 1 % le chiffre. . . 113

Le 25 avril 1923, » » » » . . . 113

Quoi qu'il en soit, quand on voudra comparer deux solutions, il faudra toujours faire les deux expériences, sinon simultanées (un essai sur l'œil droit avec une solution, un essai sur l'œil gauche avec la solution à comparer), tout au moins successives, les expériences comparatives se succédant suffisamment vite pour qu'il ne puisse dans l'intervalle se constituer d'accoutumance ou se défaire l'accoutumance acquise.

c) Vérification de la méthode.

1^o Etude des solutions de chlorhydrate de cocaïne et de novocaïne de concentrations décroissantes.

Il importait de voir si les chiffres, obtenus dans l'étude des solutions de chlorhydrate de cocaïne de plus en plus diluées, s'ordonnaient bien suivant l'ordre des concentrations.

Des essais effectués sur les yeux des lapins de la première série ont donné les résultats suivants :

Essais sur la 1^{re} série des lapins (lapins déjà accoutumés).

Titre de la solution de chlor. de cocaïne	Pourcentage	Chiffre moyen	Durée correspon- dante d'anesthésie complète
1/5	20 %	1 041	40 à 45 minutes
1/10	10 %	641	20 à 25 »
1/25	4 %	439	10 à 15 »
1/50	2 %	393	7 à 10 »
1/75	1,33 %	303	5 à 7 »
1/100	1 %	209	2 à 5 »
1/150	0,66 %	102	0 à 2 »
1/200	0,50 %	58	
1/300	0,33 %	41	
1/400	0,25 %	25	
1/500	0,20 %	15	

Ces chiffres et ces temps ont été obtenus sur des lapins déjà accoutumés. Aussi avec la deuxième série de lapins, lapins jeunes n'ayant jamais servi, j'ai obtenu des chiffres plus grands :

Essais sur la 2^e série des lapins (lapins non accoutumés).

Titre de la solution de chlor. de cocaïne	Pourcentage	Chiffre moyen	Durée correspon- dante d'anesthésie complète
1/150	0,66 %	393	7 à 10 minutes
1/200	0,50 %	315	5 à 7 »
1/250	0,40 %	279	5 »
1/300	0,33 %	250	2 à 5 »
1/400	0,25 %	159	1 à 2 »

J'obtiens donc sur des yeux non accoutumés des chiffres bien plus forts. Ainsi, sur des lapins n'ayant jamais servi, j'ai avec une solution au 1/150 les mêmes résultats que donne, sur des lapins accoutumés, une solution au 1/50. Les lapins non accoutumés paraissent donc trois fois plus sensibles.

Quoi qu'il en soit, nous constatons que les chiffres trouvés dans nos essais s'ordonnent parfaitement suivant l'ordre de concentration des solutions de chlorhydrate de cocaïne.

Des essais effectués sur des solutions de novocaïne de plus en plus diluées ont donné des résultats tout à fait conformes, montrant nettement que l'action anesthésique de la novocaïne est, sur la cornée, plus faible que celle du chlorhydrate de cocaïne :

Essais sur la 1^{re} série des lapins (lapins déjà accoutumés).

Titre de la solution de novocaïne	Pourcentage	Chiffre moyen	Durée correspon- dante d'anesthésie complète
1/5	20 %	276	5 minutes
1/7,5	13,3 %	209	2 à 5 »
1/10	10 %	88	
1/25	4 %	35	
1/50	2 %	14	

Ces essais préliminaires ont donc donné des résultats satisfaisants. Ils ont montré d'autre part que la novocaïne avait sur la cornée une action plus faible que le chlorhydrate de cocaïne. Je me suis donc demandé s'il était possible de déterminer la force de la novocaïne par rapport à celle de la cocaïne.

2^o Détermination du pouvoir anesthésique de la novocaïne par rapport à celui du chlorhydrate de cocaïne.

Le chiffre donné pour une anesthésie ne mesure pas cette anesthésie en valeur absolue. En effet le chiffre 100, compté lorsque le réflexe n'est pas obtenu après la centième excitation, n'est qu'un minimum. Il pourrait se faire qu'en continuant l'excitation, la fermeture de l'œil soit obtenue vers la 130^e, ou la 150^e, ou la 200^e excitation. Il pourrait se faire aussi qu'un nombre extrêmement grand d'excitations ne réussit pas à provoquer le réflexe. Or dans l'un et l'autre cas, je compte 100. Ceci m'interdira donc de comparer les chiffres entre eux. La solution de chlorhydrate de cocaïne à 1/5 ayant donné 1041 de moyenne, la solution de novocaïne à 1/5 ayant donné, nous le verrons plus loin, 215 de moyenne sur les mêmes lapins, au même moment, il me sera interdit de dire que l'anesthésie par le chlorhy-

drate de cocaïne est $1041/215 = 4,8$ fois plus forte que l'anesthésie par la novocaïne au même titre. Il faudra comparer à la solution de novocaïne à $1/5$ la solution de chlorhydrate de cocaïne suffisamment diluée pour donner 215 de moyenne. Cette solution de chlorhydrate de cocaïne serait, nous le verrons plus loin, au $1/64$. Solution de novocaïne à $1/5$ et solution de chlorhydrate de cocaïne au $1/64$ donnant la même moyenne, je dirai, dans ce cas particulier, que le chlorhydrate de cocaïne se comporte comme s'il était $64/5 = 12,8$ fois plus actif que la novocaïne.

Il m'est arrivé souvent d'obtenir directement par expérience la solution de chlorhydrate de cocaïne qui donnait très sensiblement le même chiffre que la solution anesthésique à étudier. Mais la plupart du temps cette concordance ne s'effectuait pas. Je procédais alors de la manière suivante : ayant trouvé un chiffre pour la solution à étudier, j'effectuais de nouveaux essais, avec des solutions témoins de chlorhydrate de cocaïne, jusqu'à ce que j'aie trouvé deux chiffres encadrant le premier chiffre. Par un calcul très simple, une règle de trois, j'obtenais la concentration de la solution de chlorhydrate de cocaïne dont le chiffre correspondait au chiffre fourni par la solution à étudier¹.

Titre de la solution de novocaïne	Chiffre moyen	Titre de la solution de chlor. de cocaïne	Chiffre moyen	Titre de la sol. de chlor. de cocaïne qui serait de pouvoir anesthésique égal à la sol. de novocaïne	Comparaison des pouvoirs anesthésiques. La novocaïne est moins active que le ch. de cocaïne
		1/50	272		
1/5	215			1/64	12,8 fois moins active
1/7,5	161	1/75	172		
				1/80	10,6 »
		1/100	113		
1/10	85			1/129	12,9 »
		1/150	66		
1/15	45			1/182	12,1 »
		1/200	34		
1/20	26			1/261	13 »
		1/300	21		

1. G. VALETTE (280), élève de M. le professeur Tiffeneau, a utilisé, en 1926, cette méthode pour l'étude de quelques benzhydramines et phénylbenzylméthylamines alcoylées et halogénées. Il a donné une formule relativement simple pour trouver le titre de cette solution de cocaïne, de force anesthésique équivalente :

Soit T le titre en % de la solution de chlorhydrate de cocaïne concentrée. Soit t le titre en % de la solution de chlorhydrate de cocaïne diluée. Soit N le nombre d'excitations correspondant à T. Soit n le nombre d'excitations correspondant à t . Soit x , le nombre d'excitations correspondant au produit étudié. — y , titre en % de la solution de chlorhydrate de cocaïne équivalente, sera donné par la formule d'interpolation suivante :

$$y = \frac{T(x-n) + t(N-x)}{N-n.}$$

J'ai appliqué ce procédé à la mesure du pouvoir anesthésique, par rapport au chlorhydrate de cocaïne, de solutions de novocaïne à des titres différents. J'ai obtenu ainsi cinq chiffres de comparaison.

Les résultats ci-dessus ont été obtenus avec la première série de lapins :

Nous pouvons donc dire qu'à toutes les concentrations actives la novocaïne se montre de 10 à 13 fois moins puissante que le chlorhydrate de cocaïne.

Il apparaît ainsi que ces essais effectués sur des solutions différentes se sont assez bien contrôlés. La méthode se montre donc capable d'évaluer, en fonction de la valeur du chlorhydrate de cocaïne, le pouvoir anesthésique d'un corps à étudier. Mais à quelle approximation près peut-on évaluer ce pouvoir anesthésique ? Quelle est l'erreur possible ? C'est ce que j'ai voulu étudier, en recherchant par la méthode envisagée le pourcentage de solutions de chlorhydrate de cocaïne dont j'ignorais le titre.

3° Recherche du titre de solutions de chlorhydrate de cocaïne.

Un certain nombre de solutions de chlorhydrate de cocaïne dont j'ignorais le titre m'ont été soumises. Je faisais l'essai sur l'une ou l'autre série des lapins. Ayant trouvé un chiffre, j'effectuais de nouveaux essais avec des solutions témoins de titre connu, jusqu'à ce que j'aie trouvé deux chiffres encadrant le premier. J'effectuais ensuite les calculs comme il a été indiqué plus haut.

Je présente dans le tableau suivant les résultats de ces essais avec les erreurs absolues et les erreurs relatives :

Recherche du titre de solutions de chlorhydrate de cocaïne.

	Titre réel des solutions à examiner	Titre trouvé	Erreur absolue	Erreur relative
1 ^{re} solution	1 gr. %	0 gr. 82 %	0 gr. 18	en moins 18 %
2 ^e »	1 gr. %	0 gr. 82 %	0 gr. 18	en moins 18 %
3 ^e »	0 gr. 25 %	0 gr. 20 %	0 gr. 05	en moins 20 %
4 ^e »	1 gr. %	0 gr. 85 %	0 gr. 15	en moins 15 %
5 ^e »	4 gr. %	3 gr. 45 %	0 gr. 55	en moins 13 %
6 ^e »	0 gr. 40 %	0 gr. 33 %	0 gr. 07	en moins 17 %
7 ^e »	0 gr. 50 %	0 gr. 45 %	0 gr. 05	en moins 10 %
8 ^e »	0 gr. 40 %	0 gr. 50 %	0 gr. 10	en plus 25 %

Sept de ces essais ont donné une erreur relative en moins allant de 10 à 20 %.

Un essai a donné une erreur relative en plus de 25 %.

Une autre expérience, qui ne figure pas ici, a été moins favorable : une solution au titre de 0,13 % a été trouvée au titre de 0 gr. 19 %. J'ai donc fait une erreur relative en plus de 46 %. Ceci prouve nettement que les expériences faites sur des solutions très diluées sont peu favorables, car les

chiffres, qui doivent être trouvés, sont trop faibles, les variations individuelles s'exagèrent, les « ratés » dans l'anesthésie deviennent plus nombreux et se distinguent trop peu des anesthésies très faibles.

Nous voyons donc que l'erreur relative possible oscille autour de 20 %. Notre méthode présente donc une exactitude suffisante pour des mesures physiologiques.

4° *Il est possible, par la méthode envisagée, de suivre l'évolution complète d'une anesthésie de la cornée.*

Il est possible de voir de quelle façon s'établit une anesthésie complète et de quelle façon se rétablit peu à peu la sensibilité normale.

Voyons ce qui se passe pour une anesthésie produite par le chlorhydrate de cocaïne.

Période initiale. — En tenant compte d'expériences multiples, il est possible de dire que l'anesthésie s'établit pleinement quelques minutes après l'instillation des gouttes. Pour les solutions fortes, l'anesthésie est complète le plus souvent dès la huitième minute de l'expérience, c'est-à-dire trois minutes trente secondes après la mise de la première goutte. Pour les solutions faibles, l'anesthésie s'établit vers la dixième minute de l'expérience. Dans tous les cas, à cette dixième minute, l'anesthésie est déjà à sa période maximum. La période initiale est donc très courte.

Période terminale. — La période terminale est presque toujours assez courte. L'atténuation de l'anesthésie se fait en cinq ou dix minutes pour les faibles anesthésies ou les anesthésies moyennes. Pour les anesthésies plus fortes, l'abolition complète se fait plus lentement, en quinze ou vingt minutes ; le nombre des excitations nécessaires tombant, par exemple, à 70 ou 80, puis cinq minutes après à 30 ou 40, puis cinq minutes après à un nombre d'excitations plus petit que 10. Pour les anesthésies très faibles n'atteignant pas le chiffre 100, le maximum s'est toujours montré vers la huitième ou la dixième minute, et généralement à la quinzième minute ou au plus tard à la vingtième minute, l'excitabilité était redevenue normale.

Pour les autres corps étudiés l'anesthésie se produit de la même façon qu'avec le chlorhydrate de cocaïne. La période initiale est aussi courte, et la période terminale est sensiblement de même longueur.

Je voudrais terminer par une comparaison rapide, non plus seulement des méthodes, mais des principes, qui ont guidé les auteurs cités plus haut, et des principes que j'ai suivis.

Nous pouvons définir l'action anesthésique par deux grandeurs, d'une part l'intensité de l'anesthésie, sa puissance, d'autre part le temps pendant lequel l'anesthésie se prolonge, sa durée. La plupart des auteurs ont bien vu qu'il y avait des degrés dans l'intensité de l'anesthésie, mais ils n'ont pas poussé leur étude dans ce sens.

FROMHERZ (80) parle d'hypoesthésie. Il constate qu'une excitation faite avec un crin épais et fort produit souvent le réflexe, alors qu'une excitation faite avec un crin fin et flexible ne réussit pas à le produire.

SOLLMANN (260), ayant constaté que la répétition des excitations peut produire le réflexe qu'une seule excitation ne réussit pas à produire, admet une anesthésie partielle à côté de l'anesthésie complète.

MORGENROTH et GINSBERG (187) définissent une anesthésie complète, résistant à une pression forte avec la sonde, et résistant même à une blessure faite au couteau, mais ils jugent qu'il est difficile de définir les « simples diminutions de sensibilité ». En somme ces auteurs n'ont pas étudié assez profondément la question et leur définition des anesthésies partielles reste assez superficielle. Ils n'ont donc pas cherché à étudier vraiment l'anesthésie dans le sens de l'intensité.

Seul GRAF (91), à la suite de FREY (78), a utilisé une série de poils excitants provoquant par simple pression des excitations de forces différentes parfaitement définies. Nous pouvons donc dire que ces deux auteurs, à l'encontre des autres, ont parfaitement saisi la nécessité de se rendre compte du degré de l'anesthésie.

L'autre dimension : le temps, la durée de l'anesthésie, a été mieux vue et chacun des auteurs définit une durée de l'anesthésie qui lui servira de base de comparaison. Pour MORGENROTH et GINSBERG, ce sera leur « anesthésie normale », c'est-à-dire une anesthésie durant une demi-heure à une heure et demie. Pour SOLLMANN, ce sera une durée de dix minutes, comptée une minute après l'application de l'anesthésique. Quant à FROMHERZ, comparant des seuils d'anesthésie, les temps d'anesthésie seront pour lui les plus courts possibles.

Dans la méthode que j'ai exposée, en multipliant les excitations au crin d'une façon régulière, j'ai essayé d'évaluer avec une approximation suffisante l'intensité de l'anesthésie.

Pour les *anesthésies faibles*, qui ne résistent pas à 100 excitations, j'ai, en quelque sorte, réussi : la technique employée a permis de mesurer les anesthésies légères paraissant incertaines, elle m'a permis aussi d'apprécier le début et la fin de l'anesthésie, c'est-à-dire d'étudier complètement le phénomène, de sa période initiale à sa période terminale.

Pour les *anesthésies fortes*, j'ai été obligé de renoncer à évaluer l'intensité, mais la méthode a cependant permis de définir « l'anesthésie complète », c'est-à-dire l'anesthésie qui résiste à plus de cent excitations au crin. Possédant ainsi une définition nette de l'anesthésie complète, je n'ai plus eu qu'à en mesurer la durée.

Mes chiffres expriment donc, pour les anesthésies faibles, une mesure de l'intensité et de la durée de l'anesthésie, et pour les anesthésies moyennes et fortes, les temps pendant lesquels l'« anesthésie complète » se maintient.

D'autre part, toutes les comparaisons qu'ont faites les auteurs cités ont eu comme base l'idée plus ou moins exprimée qu'à des durées égales d'anesthésie correspondent des solutions anesthésiques comparables. C'est aussi,

en somme, cette idée qui m'a guidé, puisque j'ai comparé toujours deux solutions donnant les mêmes chiffres et que ces chiffres expriment surtout des temps. Mais le droit que j'avais de penser ainsi a été vérifié de différentes façons, et particulièrement en retrouvant de façon suffisamment approchée les titres des solutions de chlorhydrate de cocaïne qui m'étaient soumises.

En outre, au lieu d'admettre une seule base de comparaison, un seul temps long, moyen ou le plus faible possible, j'ai pris, quand je l'ai pu, le plus grand nombre possible de chiffres de comparaison. Ceci m'a permis de comparer ces résultats entre eux, de les vérifier, d'en prendre une moyenne et ainsi d'arriver plus près de la réalité.

J'ai montré plus haut de quelle façon j'avais vérifié l'exactitude de cette méthode. Je montrerai plus loin quels résultats j'ai obtenus dans l'étude comparative de corps connus. J'ai encore utilisé cette méthode pour étudier l'influence du pH sur la valeur anesthésique de solutions de chlorhydrate de cocaïne, et je publierai ailleurs d'autres résultats obtenus dans l'étude des benzhydrylamines, ou dans l'étude de problèmes tels que la stérilisation et la conservation des solutions anesthésiques. J'ai donc moi-même utilisé cette technique sur les yeux de lapins, très souvent, depuis 1922. Mais, j'ai eu, en outre, la satisfaction de la voir utilisée avec succès par d'autres que moi. Sans parler des élèves de M. le professeur TIFFENEAU, mes amis : JEANNE LÉVY, M. SALLE (231) et G. VALETTE (280) qui l'ont utilisée et l'utilisent encore pour leurs recherches particulières, je citerai d'autres auteurs. SARVONAT et THÉVENON (234) se sont servi de cette méthode des yeux de lapins pour étudier la valeur anesthésique, en surface, de solutions de butelline. M. VINCENT (284) l'a utilisée pour mettre au point sa solution de carbaïne (carbonate de novocaïne). Enfin un auteur italien L. SALAGAR (230), de l'Institut de pharmacologie de l'Université Royale de Cagliari, l'a utilisée, d'une façon fort minutieuse, pour essayer la valeur de la psicaïne. Il a consacré à cette étude un article très documenté. Je suis heureux d'en rapporter une partie des conclusions : « La méthode employée dans ces recherches... a une valeur comparative précise quand il s'agit d'établir lequel de deux anesthésiques à examiner est le plus actif. En de tels cas, elle peut donner de bons résultats et le jugement qui en résulte est bien fondé ».

III. — MESURE DES ANESTHÉSIES PRODUITES SUR LES TRONCS NERVEUX.

1^o ACTION SUR LE NERF MOTEUR (SCIATIQUE DE GRENOUILLE).

De nombreux auteurs, comme nous l'avons vu, ont présenté, sur le nerf moteur, des méthodes d'essais parfaitement étudiées et jusqu'à un certain point valables. Parmi eux citons particulièrement : A. LÆWEN (161), O. GROS (94), SYMES et VELEY (268), ESCH (67), BAGLIONI et PILOTTI (15), ZORN (303), SOLLMANN (257), LAUNOY et FUJIMORI (160), CANO et RANEDO (38).

Tous ces auteurs ont utilisé, pour produire l'excitation nerveuse, le courant faradique et l'appareil classique, plus ou moins perfectionné, de DU BOIS-REYMOND. Ils ont, pour la plupart, comparé entre eux les titres des solutions ou les temps d'application, capables de produire le même résultat anesthésique, c'est-à-dire de donner pour une intensité déterminée et constante, soit faible, soit forte, l'absence de réponse. Les uns, ayant déterminé l'intensité liminaire juste capable de donner la réponse musculaire, ont cherché le titre de la solution ou le temps d'application nécessaires pour que cette intensité liminaire ne soit plus suffisante. D'autres ont choisi, pour ce même but, l'intensité juste capable de donner la réponse musculaire maximum. D'autres enfin ont comparé entre eux les titres des solutions, ou les temps d'application, capables de supprimer l'effet des excitations les plus fortes possibles. Ces auteurs n'ont donc pas essayé d'utiliser, pour des mesures quantitatives, les graduations de l'appareil d'induction.

Au contraire, les autres auteurs : A. LÆWEN, ESCH, BAGLIONI et PILOTTI, ont suivi, en rapprochant les rouleaux du chariot, ou en faisant varier les angles que peuvent faire entre elles les deux bobines, les diminutions d'excitabilité produites par l'action anesthésique.

LÆWEN a même cru pouvoir, de cette façon, mesurer directement l'excitabilité nerveuse. Disons de suite que ces expériences, malgré tout le soin avec lequel elles ont été conduites, ont peu de valeur.

En effet, dans l'emploi du chariot de DU BOIS-REYMOND, il est difficile de graduer exactement l'intensité du courant secondaire. On sait, notamment, que cette intensité est loin d'être proportionnelle à la distance des bobines. La quantité d'électricité varie avec cette distance suivant une loi très compliquée qui subit, par exemple, une variation brusque au moment où les bobines pénètrent l'une dans l'autre. Un autre inconvénient du chariot réside dans l'intensité extrêmement forte, mal connue, du courant secondaire, au moment où les bobines sont à leur position de rapprochement maximum. Nous avons déjà vu, à ce propos, les remarques de MIGUEL OZORIO DE ALMEIDA (7).

Cet auteur, analysant les travaux de LÆWEN (161), constata que ce dernier n'était pas arrivé avec la novocaïne à obtenir un blocage absolu de la conductibilité et de l'excitabilité. Après une heure d'action d'une solution à 5 %, l'excitabilité du nerf sciatique de grenouille n'était diminuée que de 46 %. Ce résultat est en contradiction avec les travaux postérieurs. Il devait donc s'être produit dans l'expérimentation de LÆWEN une faute technique importante. Pour OZORIO DE ALMEIDA ces résultats critiquables sont dus aux phénomènes unipolaires d'induction :

« Lorsqu'on arrive, avec un courant d'induction, à une tension un peu élevée, le courant excitateur peut ne pas rester limité à la région du nerf comprise entre les électrodes. Il peut se diffuser par toute la préparation en provoquant une contraction du muscle par excitation directe. Ces effets sont très bien mis en évidence, en liant le nerf entre le point excité et le muscle. Les excitations nerveuses physiologiques ne sont plus transmises

au muscle. Cependant, en rapprochant suffisamment l'une de l'autre les deux bobines de l'appareil de DU BOIS-REYMOND, on obtient des contractions musculaires. Ces phénomènes, qui peuvent être produits avec un seul pôle de la bobine secondaire, l'autre restant ouvert, d'où leur nom d'*effets unipolaires d'induction*, se produisent plus facilement lorsque la préparation est reliée, d'une manière ou d'une autre, au sol ou à un conducteur d'une grande capacité. L'isolement complet de la préparation, quoique rendant leur production plus difficile et exigeant des tensions de courant plus grandes, ne les supprime pas entièrement. Aucune précaution ne peut les éviter d'une manière décisive. Il n'y a qu'un moyen : c'est d'être prévenu de leur existence et de contrôler chaque résultat expérimental par des moyens qui doivent varier avec les conditions particulières de chaque genre de recherches. En prenant le cas particulier de l'action de la novocaïne, on comprend aisément que, sous l'action de l'anesthésique, l'excitabilité et la conductibilité du nerf diminuent progressivement. Le seuil d'excitation croît et l'expérimentateur augmente l'intensité du courant en approchant de plus en plus les bobines du chariot de DU BOIS-REYMOND. Il arrive un moment où les échappements physiques du courant se produisent, sans que rien n'annonce ce phénomène. Le nerf est incapable de conduire, est sectionné, et cependant on obtient toujours des contractions musculaires. La conclusion d'une telle expérience sera évidemment erronée ».

On voit donc que non seulement le chariot de DU BOIS-REYMOND ne permet pas de suivre exactement la diminution d'excitabilité, mais qu'il ne permet même pas, dans certains cas défavorables, de saisir le moment où cette excitabilité est complètement annihilée.

Enfin, même si les indications données par le chariot étaient, au point de vue instrumental, parfaitement valables, nous savons que de petites variations dans la position du nerf sur les électrodes, dans la distance de ces électrodes, dans la qualité des contacts, influent extrêmement sur la réponse du nerf, pour une même intensité. Nous voyons donc que l'excitation faradique par le chariot de DU BOIS-REYMOND (excitation, du reste, la plus précise qu'aient utilisée les auteurs cités) n'apporte pas le degré de certitude qui est nécessaire dans les mesures pharmacologiques.

Les essais quantitatifs se heurtent déjà à de bien grandes difficultés, du fait des variations de toutes sortes, que présente l'organisme animal : variations des animaux entre eux, variation d'un animal suivant son état antérieur, suivant la saison, variations rapides au cours d'expériences successives (accoutumance...), ou même au cours d'une seule expérience (fatigue...). Il est donc absolument nécessaire, dans les expériences que nous voulons réaliser, de ne pas apporter encore, dans les mesures instrumentales, d'autres éléments d'erreur. C'est pourquoi j'ai voulu, en utilisant les variations de la rhéobase et surtout les variations de la chronaxie produites sur un nerf par l'action anesthésique locale, définir très exactement, à chaque moment de l'essai, l'état du nerf traité, et suivre enfin par des chiffres exacts la marche complète d'une expérience.

Je vais exposer d'abord les données théoriques sur lesquelles ont été fondées, par L. LAPICQUE et son école, les notions de rhéobase et de chronaxie. J'exposerai ensuite les résultats que nous avons obtenus, avec H. CARDOT (46) (47), en étudiant l'action du chlorhydrate de cocaïne sur les fibres motrices et les fibres sensitives du sciatique de grenouille, et, avec G. VALETTE, en étudiant cette action sur la partie sensitive (nerf lingual) du réflexe linguo-maxillaire. Comme nous allons le voir, les résultats très réguliers, obtenus avec le chlorhydrate de cocaïne, m'ont permis de mettre au point une méthode vraiment exacte de mesure de l'activité des anesthésiques locaux sur les nerfs moteurs et sur les nerfs sensitifs.

a) *Données théoriques sur les mesures d'excitabilité.*

Rhéobase et Chronaxie. — Je vais exposer ici, brièvement, comment, depuis les recherches de LAPICQUE (144), on peut définir l'excitabilité d'un nerf ou d'un muscle.

Pour présenter les faits de façon objective, nous allons examiner le cas simple suivant (fig. 3).

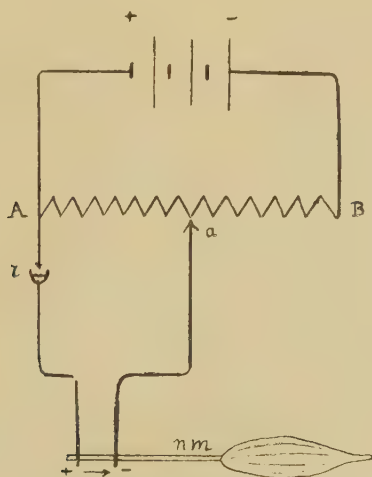


FIG. 3.— Schéma de l'excitation par les courants galvaniques.
a, contact mobile du réducteur de potentiel *A B* ; — *r*, interrupteur (ou rhéotome balistique) ; — *nm*, préparation nerf-muscle.

Un muscle gastrocnémien est isolé avec le sciatique qui l'innerve. On place le nerf sur deux électrodes, de fil d'argent chloruré, distantes d'environ 1 cm et reliées chacune respectivement aux deux bornes d'un réducteur de potentiel. Cet appareil permet de fractionner par dixièmes et par centièmes le voltage total fourni par des accumulateurs. Un interrupteur convenable (rhéotome balistique) (41) placé sur le circuit permet de faire passer le courant pendant un temps donné et réglable. Dans ces conditions,

au moment de la fermeture du circuit, en admettant que celui-ci ne comporte pas de *self* appréciable, l'intensité du courant passe brusquement de 0 à une valeur i , fixée à volonté par la manœuvre du réducteur de potentiel. Cette intensité i peut être lue directement sur un galvanomètre, placé en série avec la préparation, ou calculée d'après le voltage employé, en tenant compte de la résistance totale du circuit, y compris le segment nerveux excité. A condition que les électrodes employées ne présentent pas de polarisation notable, cette intensité reste constante pendant toute la durée de passage du courant. Cette intensité retombe brusquement à zéro quand on ouvre le circuit.

Le nerf est donc traversé par une onde galvanique rectangulaire de la forme ci-dessous (fig. 4).



FIG. 4. — Onde galvanique rectangulaire d'intensité i et de durée t .

On sait que, dans ces conditions, il ne peut y avoir excitation qu'à la fermeture et à l'ouverture du courant. Aucun phénomène d'excitation n'apparaît pendant le passage du courant. L'excitation qui se produit à la fermeture naît à l'électrode négative (cathode), celle qui se produit à l'ouverture naît à l'électrode positive (anode). Il faut du reste pour que cette dernière se produise des intensités notablement plus élevées.

Nous n'aurons à considérer, dans les expériences qui nous occupent, que l'excitation de fermeture. C'est la seule qui se produise avec les courants de faible intensité que nous aurons à utiliser. Pour que cette excitation, déclanchée dans le nerf au niveau de la cathode, puisse se propager librement vers le muscle sans traverser le segment nerveux parcouru par le courant constant, notamment la région en contact avec l'anode, où se produisent des modifications de l'excitabilité et de la conductibilité (anélectrotonus), on placera la cathode du côté du muscle. On opérera donc en courant descendant.

Considérons d'abord le cas de l'excitation du nerf par des ondes galvaniques rectangulaires d'une durée relativement longue, par exemple de l'ordre de la seconde ou du dixième de seconde. En opérant avec des intensités très faibles, on n'obtient d'abord aucune excitation, c'est-à-dire aucune contraction du muscle. Si l'on augmente graduellement l'intensité, il arrive un moment où l'on voit apparaître la réponse musculaire. Cette intensité liminaire reste la même pour une préparation donnée, quelle que soit la durée du passage du courant, pourvu que cette durée reste supérieure à une valeur donnée (*temps utile*) variable avec les tissus considérés. Dans le cas du sciatique gastrocnémien de grenouille, cette durée doit être supérieure à quelques millièmes de seconde.

Diminuons maintenant notablement la durée des excitations galvaniques. Nous constatons, dès que cette durée devient inférieure au *temps utile*, qu'il faut, pour atteindre le seuil de l'excitation et observer une réponse dans le muscle, augmenter l'intensité du courant. Il faut augmenter cette intensité d'autant plus que l'on réduit davantage la durée. *Il y a donc une variation systématique de l'intensité donnant le seuil, en fonction de la durée des excitations.* Cette variation peut être résumée, sous forme graphique, en portant en abscisses les durées t des ondes rectangulaires et en ordonnées les intensités i correspondant au seuil de l'excitation. La courbe obtenue (fig. 5), quoique ressemblant à une hyperbole équilatère, asymptote d'une part à l'axe des ordonnées, d'autre part à une parallèle à l'axe des abscisses, est en réalité plus compliquée et ne peut s'expliquer mathématiquement que par une formule également compliquée. En fait, la courbe se confond avec l'asymptote horizontale de l'hyperbole théorique

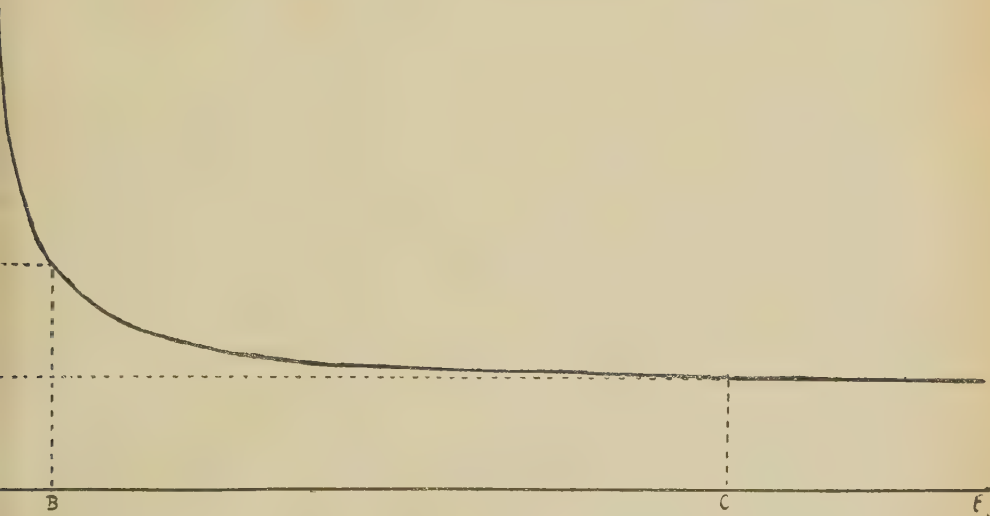


FIG. 5. — Variation de l'intensité atteignant le seuil de l'excitation, en fonction de la durée.

pour toutes les durées supérieures à 3 millièmes de seconde, dans le cas du tissu considéré. C'est précisément cette durée, au delà de laquelle la courbe est confondue avec l'asymptote, qui porte le nom de *temps utile*.

Je n'insisterai pas ici sur ces faits, ni sur l'intérêt qu'ils offrent lorsqu'il s'agit d'aboutir à une théorie de l'excitation. Je me bornerai à renvoyer le lecteur aux mémoires fondamentaux de LAPICQUE (143) (144), notamment à l'exposé simple qu'il a publié assez récemment sur ce sujet¹. Re-

1. Les lecteurs de langue allemande trouveront dans l'excellente mise au point présentée par H. LAUGIER, en 1929 (155') tous les détails théoriques et techniques nécessaires à la compréhension et à l'application de la méthode.

tenons seulement que la courbe expérimentale, qui représente la variation de l'intensité en fonction de la durée, définit l'excitabilité du tissu.

Si l'on opère avec des objets très divers, nerfs et muscles, lents ou rapides, les courbes ont toujours la même forme complexe. Elles s'étalent, simplement plus ou moins, en fonction de la durée. Elles peuvent toutes s'exprimer mathématiquement par la même formule où variera seulement le coefficient du temps. Autrement dit, suivant l'expression de LAPICQUE, « toutes les excitabilités suivent la même loi à une *constante de temps* près ». Avec les tissus rapides, la courbe s'abaissera très rapidement et rejoindra très tôt son asymptote horizontale, le temps utile sera donc petit. Avec les tissus lents, la courbe s'étalera davantage, le temps utile sera donc grand. Il sera d'autant plus grand que le tissu sera plus lent. A l'allure de la courbe obtenue, à la valeur du coefficient chronologique, s'apparentent les principales propriétés physiologiques des nerfs et des muscles considérés : vitesse de contraction musculaire, temps de latence, vitesse de propagation de l'influx nerveux.

L'établissement de cette courbe expérimentale renseignera donc d'une façon pénétrante sur les propriétés d'un tissu donné. Mais cela correspond à une expérience d'assez longue durée. Le même but serait atteint si l'on connaissait les données caractéristiques de la courbe. Une donnée caractéristique est évidemment la distance qui sépare l'asymptote de l'axe des abscisses, autrement dit l'intensité au-dessous de laquelle on ne peut avoir une réponse, aussi longue que soit la durée de l'excitation. LAPICQUE a donné à cette *intensité liminaire* le nom de *rhéobase*. On obtiendra facilement ce paramètre en cherchant l'intensité qui donnera le seuil de l'excitation pour des courants de longue durée. Une autre donnée, plus caractéristique encore, sera constituée par le coefficient chronologique dont nous avons parlé, par le *temps utile*, c'est-à-dire le temps au-dessous duquel il faut augmenter les intensités pour avoir une réponse, le temps à partir duquel la courbe cesse d'être asymptote à l'axe des abscisses. Ce temps utile est difficile à déterminer exactement. Sa mesure ne peut être obtenue que par une série de déterminations expérimentales précises, opération à peu près aussi laborieuse que celle qui est nécessaire pour nous donner, dans son ensemble, l'allure générale de la courbe. C'est pourquoi LAPICQUE, à défaut de ce temps utile, a proposé un autre temps aussi caractéristique, mais qu'il est facile de déterminer avec précision : la *chronaxie*. La *chronaxie* est, par définition, le temps nécessaire pour obtenir la réponse du muscle quand on emploie une intensité double de la *rhéobase*. On aurait pu choisir un point correspondant à un autre multiple de la *rhéobase*. Il suffit de considérer la courbe pour constater que ce choix est celui qui permet des mesures sûres et précises. Dans la région où l'on tombe, en effet, la courbe a déjà une pente assez marquée ; d'autre part la durée à mesurer est encore assez notable pour qu'elle soit donnée sans grosses erreurs et avec une précision suffisante par l'outillage utilisé pour les mesures du temps. La recherche de la *chronaxie* se fera ainsi, expérimentalement, avec une grande facilité.

En somme, la détermination de la chronaxie, pour les différents tissus, lents ou rapides, revient à ne considérer sur les diverses courbes correspondantes qu'un seul et même point homologue. Ce qui rendra possible, dans d'excellentes conditions de rapidité, de simplicité et de précision, la comparaison de ces divers tissus au point de vue de leur coefficient chronologique, c'est-à-dire de leurs propriétés physiologiques essentielles.

La valeur des deux paramètres (rhéobase et chronaxie) est donnée graphiquement sur la figure précédente : la rhéobase est représentée par la longueur OA, la chronaxie par la longueur OB. Le temps utile, dont la valeur est en moyenne pour les divers tissus égale à 10 fois la chronaxie, est représentée par la longueur OC.

Pour résumer d'une façon pratique toutes ces notions, constatons que nous avons, en somme, remplacé la laborieuse détermination de la courbe complète par deux mesures simples : 1° détermination de l'asymptote horizontale avec laquelle la courbe se confond pour les durées supérieures au temps utile ; 2° détermination d'un point particulier de la courbe correspondant à l'intensité double de celle qui donne le seuil pour les temps longs.

Ces deux paramètres, rhéobase et chronaxie, n'ont pas, l'un et l'autre, la même valeur lorsqu'il s'agit de nous renseigner sur l'excitabilité du tissu considéré. La rhéobase, intensité donnant le seuil pour des excitations longues, varie, dans une large mesure, avec la densité du courant au niveau de l'électrode excitante. Nous retrouvons là les mêmes inconvénients que nous avons signalés à propos du chariot de DU BOIS-REYMOND. Les réponses varieront avec la dimension de la surface de contact entre l'électrode et le nerf, elles se modifieront donc pour le moindre déplacement du nerf sur l'électrode ou suivant la présence d'une couche plus ou moins forte de liquide interposé au contact.

La chronaxie, au contraire, est, dans une très large mesure, indépendante des contingences expérimentales. Elle est à peu près indépendante des conditions d'application du courant. Sa mesure, dans le cas des excitations galvaniques rectangulaires, n'est pas une opération laborieuse. Elle nécessite seulement l'emploi de rhéotomes balistiques permettant de faire des passages de courant brefs et réglables avec précision. Elle a été encore notablement simplifiée par la substitution des décharges de condensateurs aux ondes galvaniques rectangulaires. Etudions donc ces décharges de condensateurs :

On appelle *constante de temps* de la décharge d'une *capacité* C , dans un circuit de *résistance* R , le produit $R \times C$. La durée de la décharge croît donc avec ce produit $R \times C$. Plus la capacité utilisée est grande, plus la durée de la décharge est longue. En employant pour l'excitation d'un nerf une capacité relativement grande, par exemple de 10 microfarads, l'onde excitante traversant le nerf au moment de la décharge se comporte comme une excitation galvanique de longue durée. Autrement dit, si avec une telle capacité on cherche quel est le plus faible voltage de charge qui

rende possible une réponse de la préparation musculaire lors de la décharge, on trouve un voltage identique à celui qui correspond à la rhéobase dans l'excitation galvanique.

En employant des petites capacités, le seuil de l'excitation ne s'obtient plus avec le voltage rhéobasique comme voltage de charge, mais avec des voltages d'autant plus forts que la capacité utilisée est plus faible. On retombe donc ici sur une loi de variation du voltage de charge en fonction de la capacité, c'est-à-dire de la durée des excitations, loi qui est tout à fait assimilable à celle que nous avons examinée, en étudiant l'excitation au moyen des ondes galvaniques rectangulaires.

On peut donc se proposer de rechercher quelle est la plus petite capacité C permettant d'atteindre le seuil de l'excitation quand on effectue la charge du condensateur avec un voltage double du voltage rhéobasique. En connaissant la durée de l'onde rectangulaire ayant la même valeur d'excitation que la décharge correspondant à cette capacité C on aurait la chronaxie. Les recherches expérimentales de L. et M. LAPICQUE sur la comparaison des deux procédés d'excitation, pour une même préparation, ont montré que la chronaxie pouvait être déduite de la valeur de C, à condition de connaître la résistance R du circuit de décharge.

C étant exprimée en farads, R en ohms, la valeur de la chronaxie en secondes est :

$$\tau = R \times C \times 0,37.$$

Pour que ce calcul puisse être fait d'une façon correcte, il faut naturellement que la résistance du circuit de décharge reste constante au cours de l'expérience et que sa valeur nous soit exactement connue. Nous indiquerons plus loin comment cette condition se réalise dans la pratique.

Les valeurs de τ sont caractéristiques des tissus excitable correspondants. Les valeurs trouvées, pour les différents tissus et chez les divers animaux, peuvent être extrêmement éloignées les unes des autres, comme l'ont montré LAPICQUE et ses élèves : quelques dix-millièmes de seconde pour les nerfs et muscles du squelette humain, de la grenouille et des vertébrés supérieurs, quelques millièmes de seconde pour le cœur et les nerfs vaso-constricteurs de la grenouille, quelques centièmes de seconde pour le pied de l'escargot, quelques dixièmes pour le cœur du même animal.

La chronaxie est donc une constante physiologique et sa valeur pour un tissu excitable donné, répétons-le, nous renseigne sur les propriétés de ce dernier ; plus la chronaxie est petite, plus est grande la vitesse de l'influx nerveux, plus le temps de latence est faible et rapide la contraction du muscle correspondant, plus aussi est considérable le diamètre des fibres nerveuses (150).

La simplicité de mesure de la chronaxie, notamment dans l'emploi des décharges de condensateurs, sa précision, à condition de posséder des séries de capacités stables et convenablement étalonnées, permettent de suivre les moindres variations de l'excitabilité d'un nerf au cours d'une intervention expérimentale.

b) *Instrumentation et Technique.* — L'outillage indispensable pour les mesures d'excitabilité du nerf moteur à l'aide de décharges de condensateurs comprend :

1° Une source de potentiel, par exemple 10 accumulateurs de 2 volts.

2° Un réducteur de potentiel permettant de fractionner ce voltage par dixièmes et par centièmes.

Si l'on se propose de mesurer seulement la chronaxie, sans chercher à lire au cours de l'expérience la valeur exacte du voltage rhéobasique, on peut faire usage d'un réducteur de potentiel permettant de doubler automatiquement le voltage rhéobasique (151). Les mesures de chronaxie se trouvent ainsi notablement accélérées.

3° Une série de capacités étalonnées contenant une première capacité de 5 ou 10 microfarads, puis 1, 2, 2 et 5/10 de microfarad ; 1, 2, 2 et 5/100 de microfarad, et 1, 2, 2 et 5/1000 de microfarad. On peut ainsi réaliser une capacité totale réglable à volonté.

4° Une clé de charge et de décharge.

5° Une boîte de résistances disposées de façon à shunter la préparation.

6° Un excitateur décrit plus loin.

7° Un interrupteur à mercure relié aux deux bornes extrêmes de la clé à double contact faisant la charge et la décharge. Cet interrupteur permet de faire passer dans la préparation un courant d'intensité constante et de longue durée. Il peut servir ainsi à la mesure du voltage qui correspond à la rhéobase.

Si la résistance du tronc nerveux excité reste constante au cours de l'expérience, la considération de ce voltage rhéobasique suffit à nous renseigner sur les variations de la rhéobase. Toutefois, sous l'action de certains corps chimiques il se produit une variation ample et rapide de cette résistance, d'où la nécessité de déterminer la valeur absolue de la rhéobase (en intensité). Pour éliminer une cause d'erreurs possible, nous avons adjoint à notre outillage un galvanomètre CHAUVIN et ARNOUX placé en série avec la préparation. On obtient par lui la valeur absolue de la rhéobase, en lisant la déviation obtenue lorsqu'on fait passer, en fermant l'interrupteur à mercure, un courant constant sous le voltage rhéobasique. Ce galvanomètre peut être court-circuité en dehors des moments où se fait cette mesure.

La figure 6 présente le montage de ces divers appareils. En résumé, en appuyant sur la clé de charge, une capacité, graduable à volonté, est chargée à un potentiel réglé par le réducteur ; en laissant revenir la clé dans sa position de décharge cette capacité se décharge dans le circuit d'excitation qui comprend 10.000 ω de résistance, dont 3.000 ω shuntent la préparation, une résistance supplémentaire de 10.000 ω étant placée en série avec préparation. L'intérêt de cette disposition des résistances est de rendre pratiquement constante la résistance totale du circuit de décharge, même si la résistance de la préparation varie plus ou moins au cours de l'expérience (145).

Les mesures s'accomplissent alors de la façon suivante :

1^o Détermination du voltage rhéobasique, soit en cherchant quel est le plus faible voltage de charge nécessaire pour obtenir une excitation lors

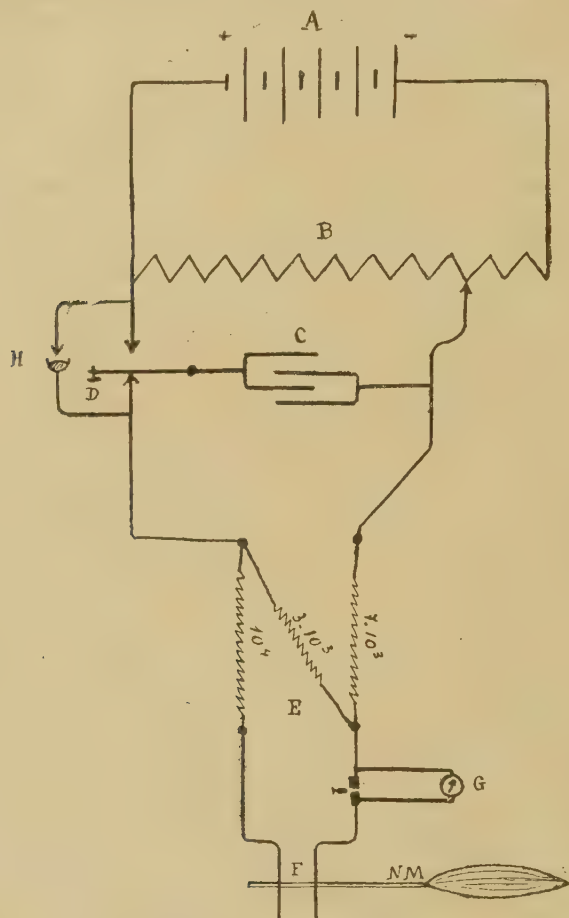


FIG. 6. — Schéma du montage pour l'excitation par les décharges de condensateurs.

A, source de potentiel ; B, réducteur de potentiel ; C, boîte de capacités étalonnées ; D, clé de charge et de décharge ; E, boîte de résistances formant shunt ; F, excitateur ; G, galvanomètre ; NM, préparation nerf-muscle ; H, interrupteur à mercure.

de la décharge d'une grande capacité (10 microfarads), soit en cherchant quel voltage donne le seuil quand on fait passer directement, en fermant l'interrupteur à mercure, des courants constants à travers le nerf.

Comme nous l'avons vu, ces courants constants doivent, pour nous donner effectivement la rhéobase, avoir une durée supérieure au temps utile. Avec le tissu rapide sur lequel nous opérons, il suffit donc que le courant reste fermé pendant plus de $3/1.000$ de seconde, condition qui sera réalisée pour tout passage de courant constant fait en manœuvrant à la main

l'interrupteur à mercure. Pour éviter d'endommager le nerf, il convient de ne pas prolonger le courant et de manœuvrer l'interrupteur aussi rapidement que possible ; quelque rapide que soit notre mouvement, nous resterons forcément dans la zone des excitations de longue durée pour le nerf.

2° *Mesure de la chronaxie* : doubler le voltage rhéobasique trouvé, et avec ce voltage double, comme voltage de charge, chercher, en allant des petites capacités aux grandes, quelle capacité atteint le seuil de l'excitation. Cette capacité chronaxique C, étant déterminée, donne la valeur absolue de la chronaxie par la formule :

$$\tau = 10^4 \times C \times 0,37.$$

Si l'on a seulement pour but, au cours d'une expérience, de suivre les variations de la chronaxie, on peut se contenter de suivre celles de la capacité chronaxique C : la résistance de circuit de décharge étant pratiquement invariable, C mesure la chronaxie à un facteur constant près.

3° Immédiatement après avoir déterminé la chronaxie, vérifier que la rhéobase n'a pas changé, en constatant que le voltage rhéobasique antérieur correspond toujours au seuil de l'excitation. Dans le cas contraire, recommencer toutes les déterminations.

4° Si l'on désire la mesure de la rhéobase en intensité, mettre en circuit le galvanomètre. Faire passer un courant constant sous le voltage rhéobasique et lire la déviation.

Toutes nos expériences ont été faites sur le sciatique et le gastrocnémien de *Rana esculenta*. Il nous est arrivé d'utiliser, faute de ces dernières, des préparations neuro-musculaires de *Rana fusca*. Les résultats obtenus alors ne nous ont pas semblé tout à fait comparables. Nous n'en avons pas tenu compte.

Après destruction du cerveau et de la moelle à l'aide d'une forte épingle introduite dans le canal rachidien, on pratique une incision circulaire de la peau vers le milieu du corps de l'animal et on dépouille le train postérieur. Le sciatique est alors disséqué avec soin entre les racines de la région lombaire et le genou, en évitant toute lésion et tout tiraillement. On sectionne ensuite le membre inférieur un peu au-dessus de l'articulation du genou, et on coupe le tendon d'Achille en respectant les insertions supérieures du gastrocnémien. On termine en sectionnant les os de la jambe au-dessous de l'articulation du genou. La préparation comporte ainsi le seul muscle gastrocnémien avec ses insertions supérieures au niveau du genou, et le nerf sciatique disséqué jusqu'à ses racines. A ces dernières, on laisse adhérent un fragment du canal rachidien pour éloigner autant que possible toute lésion de la région du tronc nerveux sur laquelle vont porter les excitations.

Il est préférable d'opérer sur une préparation ne comportant qu'un seul muscle et son nerf, plutôt que d'employer, comme on le fait quelquefois, l'ensemble de la jambe et du pied. On évite ainsi, au cours des déterminations, une confusion possible entre les contractions du muscle étudié et celles de muscles voisins ou sous-jacents.

La préparation est placée alors sur un appareil servant d'excitateur et permettant en outre de faire agir sur le tronc nerveux excité telle ou telle solution à étudier.

Cet appareil peut être la chambre indiquée par LAUGIER (155) ou bien une installation de fortune disposée selon la figure ci-après (fig. 7) : un cube de paraffine dont les côtés ont environ 3 cm. de long a été creusé de façon à constituer une petite chambre cubique intérieure d'à peu près 1 cm. 5 de côté. A cette chambre parviennent deux fils d'argent chloruré A et A' servant d'électrodes d'excitation et reliés aux bornes B et B', puis

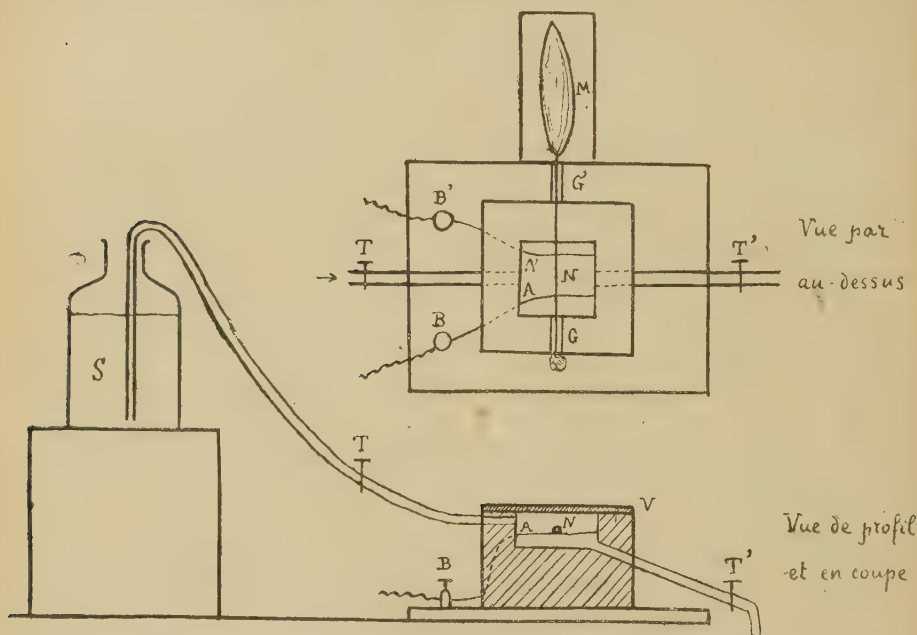


FIG. 7. — Chambre à électrodes, creusée dans un bloc de paraffine.

N, nerf ; M, muscle ; A et A', électrodes (fils d'argent chlorurés) ; B et B', bornes ; T, tube amenant par siphonage la solution S ; T', tube de vidange ; G et G', gouttières livrant passage au nerf ; L, lame de verre formant couvercle.

2 tubes de verre, l'un T amenant par siphonage la solution S à étudier, l'autre T' servant de tube de vidange. Deux gouttières G et G' creusées dans les parois opposées livrent passage au nerf. La partie supérieure de cette chambre peut être fermée par une lame de verre V, formant couvercle et s'adaptant exactement à la surface bien plane de la paraffine¹.

1. Les excitations sont donc portées directement sur le segment de nerf anesthésié, segment long d'environ 1 cm. 5. Il est donc difficile dans nos essais, effectués simplement dans un but pharmacologique, de distinguer les variations de conductibilité des variations d'excitabilité, comme ont essayé de le faire certains de nos prédécesseurs.

On sait qu'à la suite de travaux nombreux, repris par VERWORN et son école, on avait admis que ces deux propriétés du nerf ne suivaient pas exactement des variations parallèles, sous l'influence des narcotiques. Depuis les travaux de JENICHI KATO (118'), en 1926, il semble que l'on puisse admettre les faits suivants : l'excitabilité du nerf diminue

La préparation est alors disposée comme l'indique la figure (vue au-dessus), le nerf traversant les deux gouttières et la chambre, et reposant à l'intérieur de celle-ci sur les 2 électrodes. L'étanchéité, au niveau des gouttières G et G', peut être assurée soit par du kaolin imbibé de solution de RINGER, soit par des fragments de tissu musculaire disposés autour du nerf aux orifices des gouttières.

La marche générale d'une expérience est alors la suivante : on dispose la préparation sur l'excitateur, et on détermine la rhéobase et la chronaxie initiales de la préparation. On suit ainsi de 10 minutes en 10 minutes l'excitabilité de la préparation, jusqu'à ce que cette excitabilité soit stable, c'est-à-dire que deux chronaxies consécutives soient sinon identiques, tout au moins très voisines. Cette stabilisation de l'excitabilité, absolument nécessaire, est généralement obtenue au bout d'une demi-heure à une heure. Dans certains cas cette stabilisation ne s'obtient pas. Ceci résulte presque toujours de lésions faites au nerf au moment de la dissection. Dans ces cas, devenant, avec l'habitude, de plus en plus rares, il faut rejeter la préparation.

Entre les déterminations, on remplit la chambre par le tube T avec du liquide de RINGER, en soulevant très légèrement le couvercle de verre pour permettre à l'air de s'échapper. Au moment des excitations on vide au contraire la chambre en ouvrant le tube de vidange T'.

Lorsque l'excitabilité est stabilisée, on substitue au liquide de RINGER la solution anesthésique à étudier (Chlorhydrate de cocaïne, par exemple, dissous dans le liquide de RINGER).

On détermine alors, de nouveau, les deux paramètres de l'excitabilité en opérant comme précédemment, c'est-à-dire en vidant la chambre au moment des excitations, puis en la remplissant à nouveau immédiatement après. Il est indiqué, au début de l'expérience anesthésique, de rechercher à des intervalles assez rapprochés l'évolution de l'anesthésie. On peut, par exemple, faire l'essai une, puis trois, puis dix minutes après le début de l'action anesthésique. On reprend dans la suite les essais à des intervalles plus espacés, de 10 en 10 minutes, pour ne pas fatiguer la préparation. L'essentiel est évidemment, au début de l'essai, de ne pas laisser passer inaperçue une évolution très rapide, fugace, de l'excitabilité, tout en évitant les excitations inutiles qui, par leur répétition, pourraient nuire à la netteté de l'essai. L'action de l'anesthésique imbibant le nerf persiste pendant l'excitation, même après écoulement de la solution anesthésique, nous ne déduisons donc pas du temps d'action la minute ou les deux minutes nécessaires à la mesure d'une chronaxie. Nous prolongeons l'essai

graduellement, à mesure que la narcose progresse, jusqu'au moment où cette excitabilité est complètement supprimée ; tant que l'excitabilité subsiste, le nerf narcotisé conduit « sans décrement » et suit la loi du tout ou rien ; enfin, la conductibilité disparaît en même temps que l'excitabilité. Il semble donc moins utile de chercher à étudier séparément l'excitabilité et la conductibilité du nerf. Du reste, les constatations effectuées grâce à la chronaxie nous semblent encore simplifier cette question. Puisque, comme nous l'avons vu, la chronaxie suffit à nous renseigner sur toutes les propriétés, ou sur les principales propriétés physiologiques du nerf.

jusqu'à la détermination du minimum par lequel passe, comme nous le verrons tout à l'heure, la chronaxie.

Il est nécessaire d'opérer rapidement dans les mesures de rhéobase et de chronaxie. Il ne faut faire que les mesures strictement utiles. Il faut obtenir rapidement des résultats valables. Tout recommencement de l'essai, sans qu'un repos suffisant soit accordé à la préparation, est nuisible à la netteté de la réponse, ceci est encore plus vrai comme nous le verrons dans l'examen du nerf sensitif. Les essais trop rapprochés, pour vérification, sont à éviter. Dans ce cas particulier il est incontestable que le mieux est l'ennemi du bien.

La solution de RINGER, utilisée, pour le sciatique de grenouille, correspond à la formule :

	‰
NaCl	6,5
KCl	0,14
CaCl ²	0,12
Co ³ NaH	0,20
Po ⁴ NaH ²	0,01

Cette solution, ainsi que celles qui contiennent les anesthésiques locaux étudiés, ont toujours été, avant usage, amenées au même pH: 6.8. Ce point a son importance. J'ai, en effet, montré ailleurs que le pouvoir anesthésique des corps étudiés variait dans de larges limites en fonction du pH.

Ici, comme pour la méthode d'essai sur la cornée, il est indiqué de comparer l'activité des anesthésiques locaux à celle du chlorhydrate de cocaïne, anesthésique type. Nous allons donc étudier avec détails l'influence du chlorhydrate de cocaïne sur l'excitabilité du nerf moteur.

c) *Variations de la chronaxie du nerf moteur sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Etude de l'action de solutions à différents titres.* — L'influence du chlorhydrate de cocaïne sur l'excitabilité du nerf moteur a déjà été étudiée par L. et M. LAPICQUE et R. LEGENDRE (153) et par R. DÉRIAU et H. LAUGIER (69). Ces auteurs ont montré que sous l'influence de ce corps on observe un abaissement de la chronaxie et une élévation de la rhéobase. Avec une dose modérée de l'anesthésique, la chronaxie baisse d'abord très rapidement, puis se stabilise à un certain niveau. Les phénomènes observés sont parfaitement réversibles, à condition de ne pas employer des doses trop fortes. Par lavage du tronc nerveux avec une solution de RINGER, la chronaxie revient à son niveau initial et la rhéobase s'abaisse à nouveau.

Nos expériences confirment entièrement les résultats qui précèdent. Examinons d'abord l'une d'elles, où l'action anesthésique a été interrompue par lavage avec la solution de RINGER.

Expérience du 27 novembre 1924.

Sciatique et gastrocnémien de *Rana esculenta*, mâle. 29 gr. Tempéra-

ture : 17°. Les valeurs de la chronaxie sont exprimées, non en temps, mais par la valeur des capacités correspondantes, en microfarads. Les rhéobases sont exprimées par les déviations du galvanomètre mis en série avec la préparation.

Heures	Chronaxie	Rhéobase
15,30	0,040	1,2
15,40	0,042	1,4
A partir de 15,45, action du chlorhydrate de cocaïne à 0,28 %.		
15,55	0,018	5,4
16,05	0,018	7,6
16,15	0,020	10,5
16,20	Lavage avec solution de Ringer	
16,25	0,017	7,7
16,35	0,018	6,1
16,45	0,019	5,1



FIG. 8. — Variations de la chronaxie et de la rhéobase sous l'action du chlorhydrate de cocaïne.

(En abscisses, les temps ; en ordonnées, les longueurs proportionnelles aux valeurs de la chronaxie ou de la rhéobase.)

16,55	0,028	5,2
17,05	0,041	4,6

Nous voyons donc nettement se produire, dans cette expérience, la hausse de la rhéobase et la baisse de la chronaxie, sous l'influence de l'anesthésique, puis sous l'influence du lavage, le retour de la chronaxie à son niveau de départ, et la diminution de la rhéobase (fig. 8).

Deux autres expériences, où l'action anesthésique n'a pas été interrompue, nous montreront l'évolution complète des variations de la rhéobase et de la chronaxie.

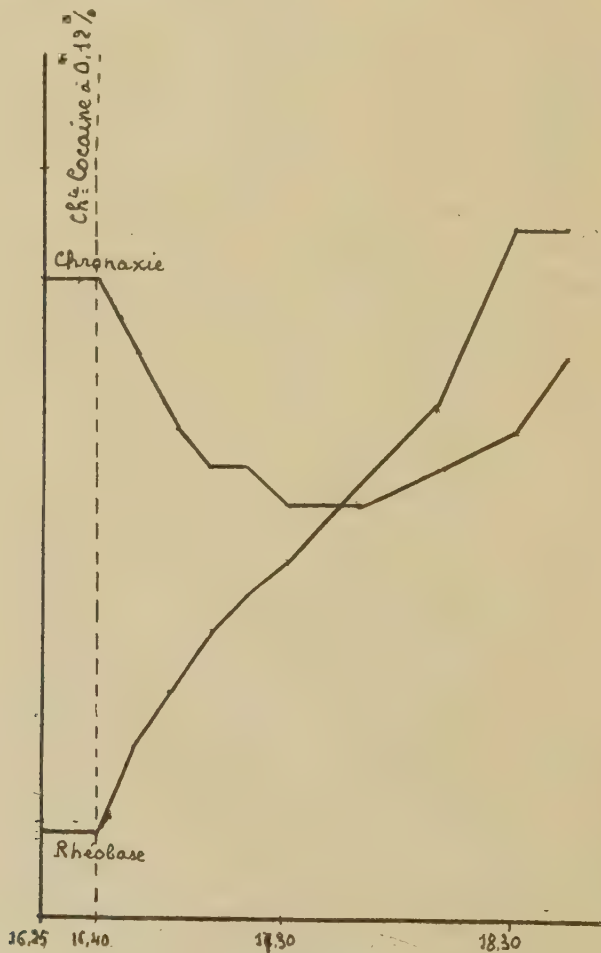


FIG. 9.

Expérience du 24 décembre 1924 (fig. 9).

Sciatique et gastrocnémien de *Rana esculenta*, mâle. 23 gr. Température 17°. Chronaxie en millièmes de seconde. Rhéobase en volts.

Heures	Chronaxie	Rhéobase
16,15	0σ,20	0,4
16,25	0 ,17	0,45
16,35	0 ,17	0,45
A partir de 16,40, action du chlorhydrate de cocaïne à 0,12 %.		
16,50	0σ,15	0,9
17,1	0 ,13	1,2
17,10	0 ,12	1,5
17,20	0 ,12	1,7
17,30	0 ,11	1,9
17,50	0 ,11	2,3
18,10	0 ,12	2,7
18,30	0 ,13	3,7
18,45	0 ,15	3,7

Expérience du 30 juillet 1925 (fig. 10).

Sciatique et gastrocnémien de *Rana esculenta*, mâle, 30 gr. Température : 22°. Chronaxie en millièmes de seconde. Rhéobase en volts.

Heures	Chronaxie	Rhéobase
16,50	0σ,15	0,5
17	0 ,16	0,55
17,10	0 ,16	0,60
A partir de 17,15, action du chlorhydrate de cocaïne à 0,20 %.		
17,20	0σ,12	0,95
17,30	0 ,11	1,05
17,40	0 ,11	1,25
17,50	0 ,10	1,45
18	0 ,10	1,5
18,10	0 ,08	1,65
18,20	0 ,08	1,65
18,30	0 ,08	1,75
18,40	0 ,09	1,75
18,50	0 ,10	1,75

Nous avons traduit sur les figures 9 et 10 la marche de ces expériences complètes.

On voit nettement la baisse de la chronaxie et sa fixation à un niveau minimum, sorte de plateau se maintenant pendant plus d'une demi-heure, puis, sans qu'il y ait lavage du nerf, et sous l'influence même de la prolongation de l'action anesthésique, une hausse de la chronaxie ¹. Cette variation

1. Il est intéressant de rapprocher de nos essais les résultats trouvés par A. RIZZOLO, A. CHAUCHARD et B. CHAUCHARD (223) dans leur étude de l'action de la cocaïne sur les centres corticaux (centre de l'orbiculaire des paupières, et centre de la patte antérieure). Ces auteurs, en instillant la cocaïne sur la conjonctive, ou en injectant cette drogue par la voie péritonéale, ont vu (dans le premier cas, seulement pour l'orbiculaire), la chronaxie des centres diminuer, passer par un minimum, puis, par augmentation des doses, se relever,

de la chronaxie est accompagnée d'une hausse d'abord rapide puis plus lente de la rhéobase, qui tend à se fixer à un niveau élevé et même dans certains cas à diminuer. Cet arrêt de la hausse rhéobasique coïncide généralement avec le retour de la chronaxie. Il semble que l'on puisse, en consi-

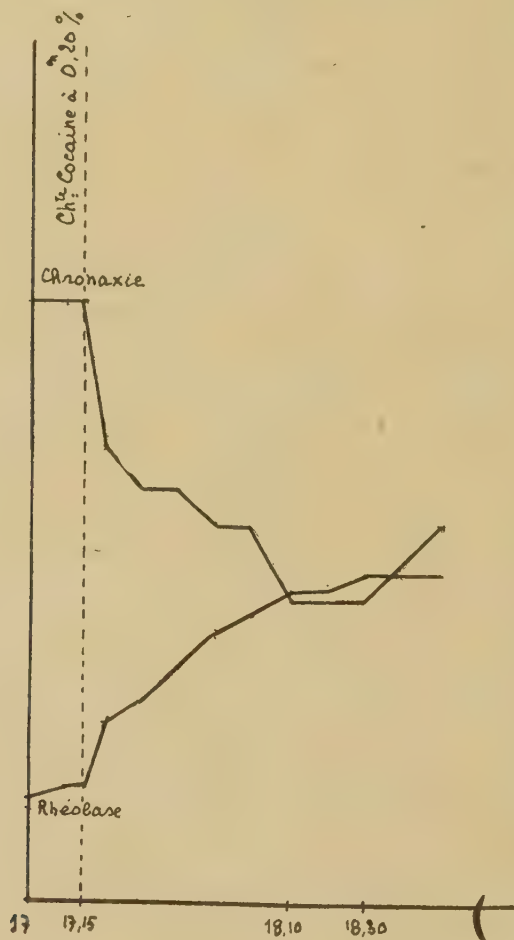


FIG. 10.

dérant cet arrêt de la baisse de la chronaxie et de la hausse de la rhéobase, penser logiquement à une sorte d'état d'équilibre s'établissant peu à peu entre le nerf et la solution anesthésique, état d'équilibre variable du reste, comme nous le verrons plus loin, avec la concentration de cette solution. Il est pourtant assez curieux de constater que ces deux plateaux ne se

atteindre et même dépasser sa valeur primitive. Il semble bien que, dans ce cas particulier, on ait affaire, dans la deuxième phase, plutôt à une intoxication franche qu'à une anesthésie réversible.

produisent généralement pas en même temps, la production du plateau rhéobasique ayant un retard net, souvent assez long. Il est de même difficile d'interpréter le mouvement secondaire de hausse de la chronaxie, et cette tendance, constatée quelquefois, de baisse secondaire de la rhéobase. Peut-être y a-t-il là simplement des phénomènes de fatigue ? Peut-être y a-t-il production de phénomènes plus complexes, plus toxiques qu'anesthésiques, dus à une imprégnation plus profonde, ou plus large ? Peut-être pourrait-on trouver dans les observations microscopiques de L. et M. LAPICQUE et de R. LEGENDRE (153) l'explication de ces deux stades dans l'action des anesthésiques locaux. Quoi qu'il en soit le premier stade seul nous paraît traduire la véritable action anesthésique locale.

Nous allons maintenant étudier ces variations de chronaxie et de rhéobase, et voir si elles sont en rapport avec la puissance anesthésique de solutions de chlorhydrate de cocaïne à des titres variables.

Il nous est apparu rapidement que les variations *absolues* des deux paramètres de l'excitabilité ne pouvaient pas donner de bons résultats. Il en a été autrement du pourcentage de ces variations. Nous avons donc cherché, en accumulant le plus grand nombre possible d'expériences, dans les conditions diverses où nous avons été obligés de travailler pendant près de 4 années, si la *hausse relative de la rhéobase* et si la *baisse relative de la chronaxie* étaient fonctions de la teneur des solutions en chlorhydrate de cocaïne.

Dans le tableau qui suit, nous indiquons les variations relatives de la rhéobase et de la chronaxie, en fonction du temps d'action et de la dose de chlorhydrate de cocaïne utilisée. Nos chiffres (moyennes données par des expériences très nombreuses) indiquent la baisse de la chronaxie et la hausse de la rhéobase en pour cent de la valeur initiale de ces paramètres :

*Augmentation de la rhéobase (en %)
sous l'action du chlorhydrate de cocaïne.*

Dose de chlorhydrate de cocaïne (%)	Temps d'action					
	10 minutes	20 minutes	30 minutes	40 minutes	50 minutes	60 minutes
0,10	161	252	304	378	420	436
0,15	144	286	358	445	493	587
0,22	168	293	468	540	574	596
0,33	228	440	750			
0,44	275					

*Baisse de la chronaxie (en %)
sous l'action du chlorhydrate de cocaïne.*

Dose de chlorhydrate de cocaïne (%)	Temps d'action					
	10 minutes	20 minutes	30 minutes	40 minutes	50 minutes	60 minutes
0,10	25	38	40	42	42	42
0,15	31	46	47	49	50	47
0,22	35	45	51	48	54	50
0,33	42	60	67	63	69	69
0,44	49	65	67	71	»	»

Ces résultats sont présentés sous forme de courbes dans les tableaux 11 et 12.

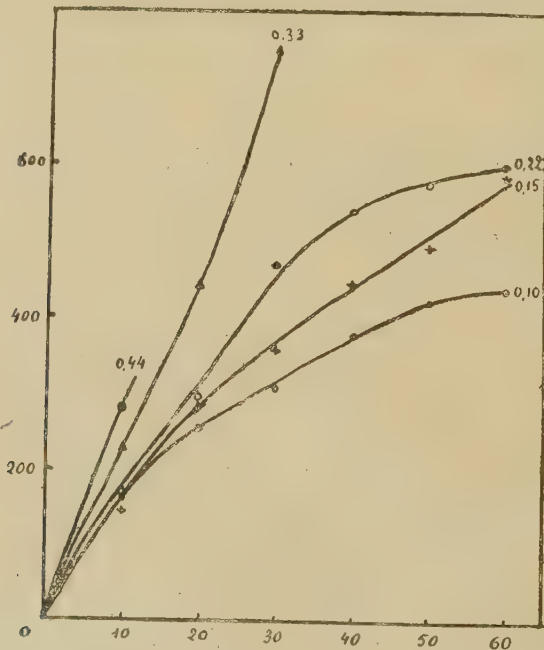


FIG. 11. — Augmentation de la rhéobase sous l'action du chlorhydrate de cocaïne.
(En abscisses, les temps en minutes ; en ordonnées, les augmentations de rhéobase en % de la valeur initiale. Les doses d'anesthésiques employées sont indiquées sur les courbes correspondantes.)

Dans l'un et l'autre de ces tableaux les temps, en minutes, sont portés

en abscisses. En ordonnées figurent, pour le tableau 11 les augmentations de rhéobase en % de la valeur initiale, et pour le tableau 12 les diminutions de chronaxie en % de la valeur initiale. Les doses utilisées sont, dans les 2 tableaux, indiquées sur les courbes correspondantes.

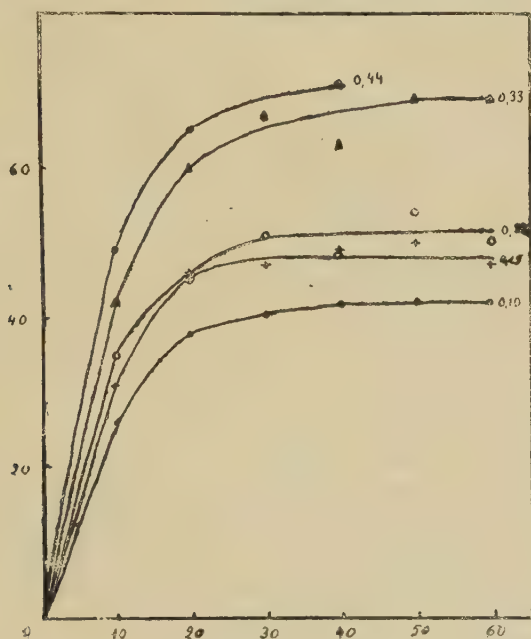


FIG. 12. — Diminution de chronaxie sous l'action du chlorhydrate de cocaïne.

(Les augmentations de la chronaxie, en % de la valeur initiale, sont portées en ordonnées ; en abscisses, les temps en minutes ; les doses utilisées sont indiquées sur les courbes correspondantes.)

Avec les doses de chlorhydrate de cocaïne supérieures à 0,36 % les expériences ne peuvent généralement pas être poursuivies au delà d'une heure. L'inexcitabilité survient en moyenne au bout des temps suivants.

Doses	Inexcitabilité
%	au bout de
0,36	80 minutes
0,41	29 »
0,47	20 »
0,50	17 »
0,80	10 »

Dans le tableau suivant, figure 13, les doses de chlorhydrate de cocaïne sont portées en abscisses. Pour la courbe 2, en ordonnées, figurent les valeurs trouvées pour la baisse minimum de chronaxie. Pour la courbe 1, figurent les valeurs trouvées pour la hausse de la rhéobase, au bout d'une demi-heure de l'action anesthésique. Il aurait été, en effet, souvent trop

long d'attendre pour la rhéobase l'établissement d'un régime stable. Enfin la courbe 3 exprime en fonction des doses le temps au bout duquel apparaît l'inexcitabilité.

Les nombres et les diagrammes, qui précèdent, semblent fournir des élé-

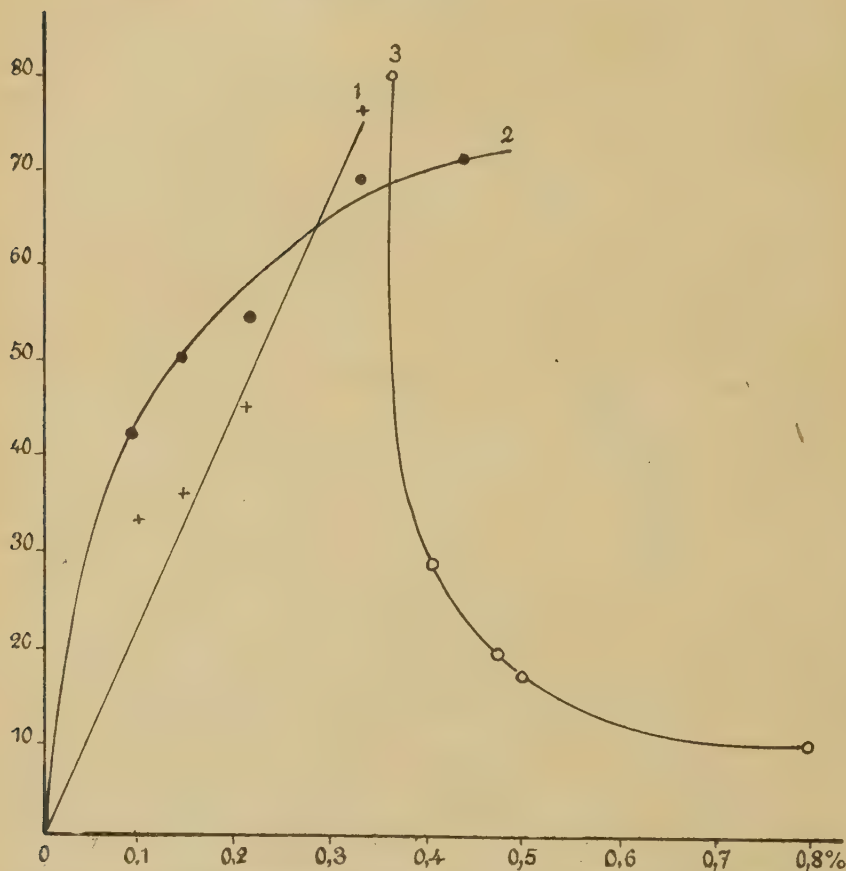


FIG. 13. — Action du chlorhydrate de cocaïne sur l'excitabilité du nerf. Variations de la rhéobase (courbe 1), de la chronaxie (courbe 2) et perte de l'excitabilité (courbe 3) en fonction de la dose.

(En abscisses, doses de chlorhydrate de cocaïne en %; en ordonnées, pour la courbe 1 : longueurs proportionnelles au pourcentage d'augmentation de la rhéobase au bout de 30 minutes; pour la courbe 2, longueurs proportionnelles à la baisse finale de la chronaxie (en % de la valeur initiale); pour la courbe 3, durées en minutes au bout desquelles le nerf devient inexcitable.)

ments suffisants pour le titrage des solutions de chlorhydrate de cocaïne, ou pour l'évaluation de la force anesthésique d'un corps par rapport à l'activité, choisie comme type, du chlorhydrate de cocaïne. Il importe cependant de choisir celle des trois courbes qui donnera les résultats les plus exacts.

La courbe des inexcitabilités (courbe 3) ne peut pas servir à titrer des solutions peu actives. Avec des solutions de titre inférieur à 0 gr. 30 %, l'inexcitabilité n'est atteinte qu'au bout d'un temps fort long, ou même, peut fort bien ne pas survenir. Nous n'utiliserons donc cette courbe qu'à titre d'indications, indications du reste précieuses, qui nous permettront de régler nos solutions à essayer à des dilutions favorables. Le temps, au bout duquel survient l'inexcitabilité, est, remarquons-le en passant, un des principaux tests sur lesquels se sont appuyés les auteurs qui nous ont précédé.

La courbe de variation des rhéobases (courbe 1) est soumise, comme nous l'avons vu, aux conditions très variables de l'expérimentation. Elle dépend particulièrement des conditions de contact entre nerf et électrodes. Nous devons de ce fait la considérer comme peu régulière, et ne l'utiliser, elle aussi, qu'à titre d'indication. Remarquons que ce mouvement de hausse de la rhéobase peut être rapproché de l'accroissement des intensités faradiques, nécessaire pour avoir la réponse musculaire indirecte, sous l'influence des anesthésiques. La précision fournie par notre instrumentation est pourtant bien plus grande que celle que peut donner le chariot de DU BOIS-REYMOND. Au lieu d'excitations faradiques d'intensités mal connues, souvent multiples, pouvant, par conséquent, produire une tétanisation extrêmement fatigante, nous mettons en jeu une excitation unique, faite pendant un temps donné relativement très court, et toujours le même, si l'on a soin d'utiliser les condensateurs. De plus l'intensité des courants que nous mettons en jeu est à chaque instant mesurable d'une façon absolument exacte. Enfin le déclenchement de ces courants trop forts, responsables des « phénomènes unipolaires d'induction », n'est pas à craindre ici. Pourtant, malgré ces perfectionnements techniques, les variations inévitables dans les conditions de passage du courant dans le nerf étudié nous obligent à n'accorder qu'une valeur relative aux changements de la rhéobase ¹. On peut juger par là de la difficulté d'utilisation du chariot d'induction et du peu d'exactitude que cet appareil donne dans les conditions habituelles de son emploi.

La courbe de variation des chronaxies, indépendante théoriquement des conditions de contact des électrodes, nous est apparue, à l'expérience, comme seule capable de servir de base à une méthode de titrage physiologique des solutions anesthésiques locales. En utilisant cette courbe, nous pourrions donc soit trouver le titre d'une solution de cocaïne dont on aura mesuré l'effet sur la chronaxie, soit comparer à la cocaïne, anesthésique type, la force d'autres substances.

Avant de rechercher, comme nous devons toujours le faire, quel pourcentage d'erreur comporte l'application de la technique proposée, nous

1. Cette irrégularité des variations de la rhéobase, déjà visible dans l'essai sur le nerf moteur, se montre encore mieux dans l'essai sur le nerf sensitif. Cette irrégularité des variations de la rhéobase, déjà visible dans l'essai sur le nerf moteur, se montre encore mieux dans l'essai sur le nerf sensitif.

allons examiner en détails les résultats donnés par nos très nombreuses expériences. Ces essais, poursuivis pendant quatre années, ont été faits dans les conditions habituelles de fonctionnement d'un laboratoire ordinaire. C'est dire que ces conditions ont souvent assez fortement varié, tant dans les qualités du matériel animal que dans les conditions mêmes des essais. Nous allons donc d'abord montrer comment peuvent varier les paramètres *normaux* de l'excitabilité, et en particulier la chronaxie, selon les conditions diverses des essais. Nous chercherons ensuite, et ceci sera pour nous tout à fait important, si ces conditions différentes, qui peuvent influencer, disons-le de suite, sur l'excitabilité normale des animaux, influent aussi sur leur sensibilité à l'action des anesthésiques locaux.

d) *Variabilité de la chronaxie normale des fibres motrices du sciatique de grenouille. Influence de la température pendant l'essai et de l'âge des animaux.* — J'ai déterminé, à des époques diverses, de très nombreuses (plus de 300) chronaxies *normales* motrices du sciatique gastrocnémien de *Rana esculenta*. J'ai, comme nous l'avons vu, toujours pris soin d'attendre la stabilisation nette de ce paramètre. J'ai enfin, toujours moi-même, préparé le nerf et le muscle de même manière, utilisé les mêmes instruments de mesure et des solutions de RINGER préparées d'identique façon. Les animaux étaient placés, dès leur réception, dans un aquarium d'eau courante, et recevaient une alimentation identique. En 2 ou 3 semaines un lot se trouvait épuisé. Les animaux n'avaient donc pas le temps de se modifier au laboratoire. De plus tout animal d'aspect malsain, amaigri, était rejeté. Seuls variaient donc l'époque et la température de l'essai, la provenance des différents lots, et, dans un même lot, le sexe et le poids de l'animal.

Malgré les précautions prises, j'ai obtenu, pour les chronaxies normales servant de point de départ à nos expériences, des chiffres très différents. Les chiffres extrêmes sont en millièmes de seconde ; 0,44 pour une grenouille de 35 gr., femelle, examinée le 8 janvier 1925 à une température de 4°, et de 0,08 pour une grenouille de 12 gr., femelle, examinée le 15 juillet 1925 à une température de 25°.

Il est intéressant de regarder de plus près ces résultats.

On sait, depuis les travaux de L. LAPICQUE (144) et de ses élèves, que la chronaxie motrice diminue quand la température s'élève. Cette influence a été étudiée dans des expériences où l'on plaçait successivement une même préparation à diverses températures en déterminant les chronaxies correspondantes. On a établi ainsi avec précision la loi de variation de la chronaxie motrice en fonction de la température et calculé le coefficient thermique correspondant. Les conditions de nos expériences sont un peu différentes, puisque nous déterminons, d'après des moyennes d'essais nombreux, la variation de la chronaxie en fonction de la température du laboratoire où les animaux ont été, depuis quelque temps, conservés, et où ont lieu les mesures.

Voici les valeurs moyennes des chronaxies motrices suivant les températures :

<i>Température</i>	<i>Chronaxies moyennes en millièmes de secondes</i>
4°	0,34
12-15°	0,23
15-17°	0,21
17-19°	0,20
19-21°	0,18
21-23°	0,17
23-25°	0,16

Nous voyons donc, conformément aux conclusions de L. LAPICQUE, la chronaxie diminuer à mesure que la température s'élève.

Cependant, si l'on considère chacun des intervalles de température étudiés, nous sommes loin d'y trouver des chiffres voisins. Les valeurs extrêmes trouvées, à température constante, peuvent différer à peu près du simple au double. Il y a donc encore, en dehors de la température, d'autres causes de variations très importantes. Une de ces causes nous est apparue nettement : c'est la variation du poids, c'est-à-dire presque toujours la variation de l'âge de la grenouille. Cette constatation nouvelle résulte nettement de l'examen du tableau suivant.

Variations des chronaxies motrices suivant les poids des grenouilles.

Température	Au-dessous de 10 gr.	De 10 à 20 gr.	De 20 à 30 gr.	De 30 à 40 gr.
15-17°	0,14	0,21	0,22	0,23
17-19°	0,16	0,20	0,21	0,22
19-21°	0,18	0,19	0,20	
21-23°	0,15	0,16	0,17	0,19
23-25°		0,15	0,17	
Soit en moyenne	0,15	0,18	0,19	0,21

Les grenouilles les plus lourdes ont les chronaxies les plus élevées.

Nous connaissons donc deux causes de variations, très importantes toutes deux, de la chronaxie : d'abord et surtout la température, puis l'âge, si nous admettons qu'en règle générale le poids de nos animaux donne une indication valable sur leur âge.

Nous avons cherché à voir s'il intervenait d'autres facteurs de variation. Les moyennes obtenues pour les animaux mâles sont identiques à celles fournies par les femelles. Le sexe n'a donc pas une grande influence. Nous avons, d'autre part, classé les différentes chronaxies selon l'époque de l'essai. Nous n'avons pas, à températures et à poids égaux, observé de variations systématiques des chronaxies.

e) *Variabilité de la sensibilité des animaux à l'action anesthésique locale.* — Il nous reste à voir si la sensibilité des animaux à l'action anesthésique varie, elle aussi, selon les conditions diverses des essais.

Il apparaît nettement que l'influence de la température peut, ici aussi, se faire sentir sur la sensibilité aux anesthésiques.

En janvier 1925, pour égaliser les températures des essais, nous avons, pendant les deux jours précédant ces essais, maintenu à la glacière, sensiblement à 4°, un même lot de grenouilles. Les expériences étaient faites de même à cette température relativement très basse. Nous avons pu constater que dans ces conditions les animaux étaient devenus nettement plus sensibles, c'est ainsi qu'avec des solutions de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 30 % l'inexcitabilité était atteinte en 20 minutes, qu'avec des solutions à 0 gr. 20 % cette inexcitabilité survenait une fois en 20 minutes, une autre fois en 30 minutes, et qu'enfin avec une solution à 0 gr. 15 % l'absence de réponse se produisait en moins de cinquante minutes. Il suffit de se reporter au tableau de la page 111 pour voir que dans ces cas typiques les animaux étaient devenus nettement plus sensibles.

Cependant ces cas, créés expérimentalement, sont tout à fait anormaux. Dans les conditions ordinaires de nos essais, nous ne sommes pas descendu au-dessous d'une température de 12°, ni monté au-dessus de 25°, et nous nous sommes presque toujours tenu entre 14° et 22° ; les variations de sensibilité, en fonction de la température, sont donc relativement peu perceptibles. Nous avons, par exemple, obtenu les résultats suivants : Pour des solutions de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 15 %, essayées à la température de 20°, la baisse de chronaxie a été en moyenne de 50 %, essayées à la température de 14°, la baisse a été de 53 %. Pour des solutions à 0 gr. 22 %, essayées à la température de 22°, la baisse a été de 53 %, et à la température de 17° elle a été de 56 %.

On voit donc que, si, aux températures normales, on retrouve encore l'indication légère d'une sensibilité plus grande pour une température plus basse, cette différence de sensibilité est très peu visible, et se trouve tout à fait de l'ordre des erreurs expérimentales.

Si l'on tient compte du poids des animaux, ou du sexe, on n'observe aucune différence nette de sensibilité. FROMHERZ (80) a signalé que les grenouilles essayées au moment du frai, aux mois de mai et de juin, sont nettement plus sensibles à l'action anesthésique locale que les animaux recueillis à d'autres époques. De l'examen de nos expériences nous ne pouvons pas tirer une conclusion aussi formelle. Peut-être les animaux essayés aux mois

de mai et juin atteignent-ils un peu plus rapidement la baisse finale de chronaxie ? En tous cas il ne nous apparaît pas que le pourcentage de la baisse soit nettement plus fort, à température égale, pour ces animaux.

Quoi qu'il en soit, il ne semble pas que nous ayons à craindre de très grosses variations de sensibilité des animaux, suivant les conditions diverses des expériences. Il semble bien qu'en nous tenant dans les conditions ordinaires du laboratoire, notamment à des températures assez constantes, qu'en utilisant des animaux en bon état, qu'en faisant convenablement la préparation du nerf et l'application anesthésique, qu'en procédant à des mesures soignées mais rapides de la rhéobase et de la chronaxie, il soit facile d'obtenir de bons résultats. Nous avons pourtant voulu chercher quel pourcentage d'erreur comportait l'application de la technique proposée. Nous allons donc exposer maintenant les résultats trouvés dans un certain nombre d'expériences de contrôle.

f) Essais de titrage de solutions de cocaïne. Limite d'erreur.

Un certain nombre de solutions de chlorhydrate de cocaïne (liquide de Ringer et pH 6.8), dont j'ignorais le titre, m'ont été soumises. Après des essais préliminaires permettant de trouver les dilutions nécessaires pour que les baisses de chronaxie soient comprises entre 20 et 60 %, j'effectuais, avec ces dilutions favorables, un certain nombre d'expériences et j'en prenais la moyenne. De cette baisse de chronaxie moyenne, en utilisant la courbe 2 donnée précédemment (page 112, figure 13) et en tenant compte de la dilution, je déduisais facilement la teneur supposée en chlorhydrate de cocaïne.

Voici les résultats obtenus dans ces essais, avec les erreurs absolues et les erreurs relatives.

1. SOLUTION A :

1^{re} expérience. — Solution pure : baisse de chronaxie 59 %.

2^e expérience. — Solution pure : baisse de chronaxie 53 %.

3^e expérience. — Solution pure : baisse de chronaxie 49 %.

Soit en moyenne pour les 3 expériences une baisse de 54 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,20 %.

En fait la solution A était à 0,30 %.

Il y a donc eu une erreur absolue de 0 gr. 10 et une erreur relative, en moins, de 33 %.

2. SOLUTION B :

1^{re} expérience. — Solution pure : inexcitabilité en 10 minutes.

2^e expérience. — Solution diluée au 1/4 : baisse de chronaxie 50 %.

3^e expérience. — Solution diluée au 1/4 : baisse de chronaxie 38 %.

Soit en moyenne une baisse de 44 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,13 %, et pour la solution pure à une teneur de 0,52 %.

En fait la solution B était à 0,80 %.

Il y a donc eu une erreur absolue de 0 gr. 28 et une erreur relative, en moins, de 35 %.

3. SOLUTION C :

1^{re} expérience. — Solution pure : inexcitabilité en 20 minutes.

2^e expérience. — Solution diluée au 1/3 : baisse de chronaxie 29 %.

3^e expérience. — Solution diluée au 1/3 : baisse de chronaxie 48 %.

Soit en moyenne une baisse de 38 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,10 %, et pour la solution pure à une teneur de 0,30 %.

En fait la solution C était à 0,29 %.

Il y a donc eu une erreur absolue de 0 gr. 01 et une erreur relative, en plus, de 3 %.

4. SOLUTION D :

1^{re} expérience. — Solution pure : baisse de chronaxie 56 %.

2^e expérience. — Solution pure : baisse de chronaxie 54 %.

Soit en moyenne une baisse de 55 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,20 %.

En fait la solution D était à 0,15 %.

Il y a donc eu une erreur absolue de 0 gr. 05 et une erreur relative, en plus, de 33 %.

5. SOLUTION E :

1^{re} expérience. — Solution pure : inexcitabilité en 20 minutes.

2^e expérience. — Solution diluée au 1/2 : baisse de chronaxie 50 %.

3^e expérience. — Solution diluée au 1/2 : baisse de chronaxie 46 %.

Soit en moyenne une baisse de 48 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,15 %, et pour la solution pure à une teneur de 0,30 %.

En fait la solution E était à 0,47 %.

Il y a donc eu une erreur absolue de 0 gr. 17 et une erreur relative, en moins de 36 %.

Nous voyons donc que l'erreur relative maximum se trouve au voisinage de 35 %. Cette erreur est donc supérieure à celle que nous avons eu par la méthode de la cornée (20 %). Elle tient à deux sortes de faits :

1^o Nous n'avons pas cru pouvoir, comme l'ont fait certains auteurs (FROMHERZ (81)), utiliser une même préparation pour effectuer plusieurs expériences successives. L'action du chlorhydrate de cocaïne est en effet, dans certains cas, si forte, que nous ne sommes pas du tout certain de remettre par lavages le nerf dans son état primitif. De plus nous avons si souvent vu s'al-

térer en quelques heures l'excitabilité normale du nerf isolé qu'il ne nous paraît pas possible d'effectuer des expériences de très longue durée sur une même préparation. De ce fait, ayant donc changé de préparation pour chaque essai, nous nous sommes trouvé en présence des variations individuelles de sensibilité des animaux, qui nuisent à tous les essais pharmacologiques.

Une seule façon d'agir, dans ce cas, pouvait atténuer ces différences. Il fallait effectuer de nombreux essais, et en prendre les moyennes. Les essais que nous avons présentés ont été faits selon ce principe, mais les expériences ont été trop peu nombreuses. Nous pensons que s'il nous avait été possible d'effectuer des essais plus nombreux, dix par exemple, nous aurions amélioré de beaucoup nos résultats. Nous avons du reste procédé de cette façon, comme nous le verrons, pour l'essai même des anesthésiques locaux succédanés de la cocaïne.

2^o Les expériences de contrôle, citées plus haut, ont été faites à une période où nous n'étions pas encore tout à fait maître de notre technique.

Nous avons notamment tendance à fatiguer, plus qu'il ne fallait, la préparation en voulant vérifier à trop courts intervalles les chiffres obtenus. Nous verrons plus loin, dans l'essai sur le nerf sensitif, que nos chiffres de contrôle sont nettement plus favorables (limite d'erreur 22 %). Nous pensons pouvoir dire que cette amélioration des résultats, obtenus par une méthode nettement plus délicate, tient en très grande partie à notre plus grande expérience technique.

Quoi qu'il en soit, les chiffres obtenus, dans la suite, pour l'essai de nombreuses substances anesthésiques se sont toujours montrés très satisfaisants. Nous considérons donc la méthode que nous venons d'exposer comme parfaitement suffisante, à condition de suivre rigoureusement la technique proposée, et d'atténuer, autant que possible, les différences individuelles des animaux en effectuant de nombreuses expériences.

Notons pour terminer que cette méthode est utilisée journellement, et avec succès, au laboratoire de pharmacologie de la Faculté de Médecine par les élèves de M. le professeur TIFFENEAU.

2^o ACTION SUR LE NERF SENSITIF (SCIATIQUE DE GRENOUILLE).

L'étude de l'action des anesthésiques sur les fibres sensibles a pour nous une importance toute particulière. Il est en effet, comme nous l'avons déjà dit, bien plus important de connaître l'action produite sur les fibres sensibles que l'action produite sur les fibres motrices.

Parmi les méthodes les plus intéressantes proposées pour l'étude de l'action sur le nerf sensitif, rappelons celles de SOLLMANN (258), de FROMHERZ (81), de GRAF (91), de KOCHMANN et BÖHMINGHAUS (126).

A certaines de ces méthodes on doit faire des objections assez graves. Sans insister sur ce fait que les méthodes de SOLLMANN et de FROMHERZ

utilisent, pour produire le réflexe, des excitations mal définies (pincements ou immersions en solutions acides), disons que ces deux méthodes n'étudient pas, dans sa pureté, l'action sur le nerf sensitif.

Dans la méthode préconisée par SOLLMANN on fait agir la solution anesthésique, au fond de la cavité abdominale, au contact des plexus sciatiques. L'absorption peut donc se faire non seulement par les nerfs, mais encore, comme l'ont bien montré KOCHMANN et BÖHMINGHAUS, par la moelle. De plus, que l'on étudie, par cette méthode, le réflexe direct, ou que l'on étudie le réflexe croisé, il est bien certain que toutes les fibres sciatiques, motrices aussi bien que sensitives, sont touchées par l'anesthésique. C'est évidemment là une cause d'erreur des plus importantes.

FROMHERZ, voulant éviter l'absorption par la moelle, fit agir l'anesthésique sur le tronc sciatique même. Mais désirant agir par comparaison, il appliqua une substance sur le sciatique droit, une substance sur le sciatique gauche. De ce fait, qu'il choisisse comme test le réflexe direct, comme il l'a fait, ou qu'il choisisse le réflexe croisé, l'action anesthésique sur les fibres motrices viendra troubler l'étude de l'action sur les fibres sensitives.

Certes FROMHERZ aussi bien que SOLLMANN ont vérifié par excitation directe des parties motrices que le mouvement était encore possible. Mais cette vérification, même bien constatée, faite avec les moyens relativement grossiers, dont nous disposons au laboratoire (pincement, excitation acide, excitation faradique) ne signifie pas forcément que l'excitation physiologique réflexe des centres médullaires a gardé toute son efficacité. De plus, comme nous le verrons plus loin, il n'est pas exact que tous les anesthésiques abolissent bien plus vite et à des doses bien plus faibles la sensibilité que la motricité. La cocaïne est dans ce cas. Mais la pseudococaïne (formiate et chlorhydrate) et la stovaine gauche paraissent attaquer aussi bien et aussi vite la sensibilité que la motricité. Le risque d'erreur que nous signalons est donc très variable. Il en est, à notre avis, d'autant plus dangereux.

La méthode de GRAF et surtout celle de KOCHMANN et BÖHMINGHAUS, qui emploient des excitations faradiques graduées, qui utilisent le réflexe croisé et étudient seulement l'action sur les fibres sensitives, représentent un progrès très réel. Cependant, comme nous l'avons déjà longuement exposé, nous croyons qu'il y a maintenant mieux à faire que d'employer le chariot de DU BOIS-REYMOND. C'est pourquoi nous avons voulu, en utilisant, ici aussi, les variations de la chronaxie, définir plus exactement que ne pouvaient le faire les auteurs précédents, l'état du nerf sensitif placé sous l'influence anesthésique.

a) *Données théoriques sur la chronaxie du nerf itératif.* — Nous avons vu, tout à l'heure, comment on pouvait définir l'excitabilité d'un nerf ou d'un muscle en fonction de ses deux paramètres : rhéobase et chronaxie.

Pour les nerfs sensitifs, une complication viendra s'introduire dans la mesure de ces paramètres :

Nous opérons sur les fibres sensibles du sciatique d'une grenouille, et par excitation de ce nerf nous cherchons à déclancher le réflexe croisé : mouvement puis retrait de la patte opposée. Or, nous savons, depuis SETSCHENOV (251), qu'une seule excitation ne suffit pas, qu'il faut des excitations répétées pour que le réflexe soit déclanché. Le nerf sensitif, que nous étudions, appartient donc à la catégorie des *nerfs itératifs*, selon la définition de L. LAPICQUE (147).

Nous pouvons, selon cet auteur, expliquer ce phénomène de la manière suivante : la mise en mouvement du muscle par une seule excitation, portée sur le nerf qui le commande, est possible par le fait que les deux organes sont parfaitement accordés ; ils ont même chronaxie, ils sont *isochrones*. Dans le phénomène réflexe, que nous étudions, le trajet anatomique n'est pas aussi simple. L'onde nerveuse déclanchée par l'excitation électrique suit les fibres sensibles du sciatique, droit par exemple, arrive à la moelle où elle rencontre au moins un neurone intermédiaire, repart de ce neurone, parvient au neurone moteur et suit ensuite jusqu'au muscle la partie motrice du sciatique gauche. Il faut donc que le neurone intercalaire puisse être excité pour qu'il excite à son tour le neurone moteur. Or, d'après L. LAPICQUE, fibres sensibles et neurone intermédiaire ne sont pas isochrones, ils ne sont pas directement accordés¹. Pour vaincre cet *hétérochronisme* une onde nerveuse sera insuffisante, il faudra ici, exactement comme pour les phénomènes d'addition latente, toute une série d'ondes nerveuses. *La transmission de l'excitation ne se fera donc que par sommation.*

Mais comment séparer l'activité du nerf sensitif, qui nous intéresse spécialement ici, de l'activité du centre médullaire ? C'est ce que nous allons voir, en rappelant les travaux de L. LAPICQUE (147, 148).

Pour étudier les conditions dans lesquelles se produit le réflexe, cet auteur utilise des décharges rythmées de condensateurs ; il peut régler la fréquence des excitations par un appareil spécial, ouvrant et fermant les circuits un certain nombre de fois par minute. Nous avons donc, entrant en jeu pour produire le réflexe, quatre grandeurs variables :

- 1° La capacité du condensateur ;
- 2° L'intensité sous laquelle est chargé ce condensateur² ;
- 3° Le rythme des excitations ;
- 4° Le nombre des excitations.

Préparons une grenouille en détruisant les hémisphères cérébraux, isolons le sciatique droit et disposons l'animal de telle sorte que le sciatique droit puisse être excité et que la patte gauche arrière, demi fléchie, puisse se mouvoir librement. Prenons une capacité, une intensité et un rythme convenables (pour le rythme, par exemple six excitations par seconde), excitons le sciatique et observons la patte libre.

1. Par comparaison avec les phénomènes d'addition latente, on pourrait admettre, d'après LAPICQUE, que la chronaxie des fibres sensibles est plus petite que la chronaxie des fibres du neurone intermédiaire. Nous savons, en effet, que l'addition latente se produit seulement dans le cas où l'excitation est brève par rapport à l'excitabilité à mettre en jeu.

A la quatrième ou cinquième excitation on voit les muscles se gonfler sous la peau, puis accentuer leur contraction, et à la dixième ou douzième excitation il se produit, sans brusquerie, un mouvement bien caractérisé de tout le membre. Pour une intensité légèrement plus faible, toutes choses égales d'ailleurs, nous n'obtiendrons que les premiers stades du réflexe : le mouvement s'ébauchera, mais il ne pourra pas s'achever. Pour une intensité légèrement plus forte, au contraire, on aura un vif mouvement de retrait de la patte. Il nous est donc possible de choisir l'ébauche du mouvement ou le mouvement caractérisé comme test du réflexe, on peut ainsi noter le seuil de l'excitabilité réflexe avec une bonne précision.

Nous allons maintenant étudier le déclenchement du réflexe, au seuil choisi, en fonction des trois premières variables envisagées plus haut. Il nous faudra donc prendre un nombre d'excitations suffisamment grand pour atteindre sûrement la limite de sommation. En tenant compte de ce que nous venons de voir, en produisant vingt-quatre excitations, nous serons certain d'atteindre la limite.

Réglons l'appareil de telle sorte que le rythme des excitations soit très régulier ; en réglant le rythme à douze excitations par seconde, nous n'aurons à faire fonctionner l'appareil que pendant deux secondes.

Cherchons maintenant comment, pour obtenir le seuil du réflexe, il faut faire varier les voltages, voltages liminaires, en fonction des capacités des condensateurs. Nous obtiendrons ainsi des chiffres tels que si nous portons les capacités en abscisses et les voltages en ordonnées nous aurons une courbe absolument semblable à celle qui exprime l'excitabilité du nerf moteur. La forme de la *loi des voltages en fonction des capacités* est donc, ici, tout à fait celle déjà connue pour les muscles et les nerfs moteurs. Nous avons donc le droit de caractériser l'excitabilité, dans le réflexe croisé, par la constante de temps déjà étudiée pour le nerf moteur, la chronaxie.

Maintenant, utilisant toujours un nombre d'excitations suffisant, prenons une capacité fixe et cherchons comment varie le voltage liminaire en fonction du rythme. Pour ceci, augmentons et diminuons le nombre des excitations par seconde (50, 20, 12, 6, 3) et cherchons quels sont les voltages qu'il faut atteindre pour obtenir le seuil du réflexe. Portons les fréquences en abscisses et les voltages en ordonnées ; nous aurons ainsi une nouvelle courbe, de forme semblable à la précédente, tendant asymptotiquement pour les rythmes rapides vers une parallèle à l'axe des fréquences, pour les rythmes lents vers une parallèle à l'axe des voltages. Nous avons ainsi une nouvelle loi, *loi des voltages en fonction des fréquences*.

Cherchons maintenant si ces deux lois, qui suffisent à définir les conditions dans lesquelles se déclenche le réflexe, ne caractérisent pas chacune un élément anatomique différent de ce réflexe.

Modifions le nerf sensitif seul, et non la moelle, et voyons ce que devient chacune des lois. Avec une électrode spéciale parcourue par un courant d'eau, chauffons ou refroidissons le nerf dans la région de la cathode. La loi des voltages en fonction des capacités, qui s'exprime comme nous le

savons par une rhéobase et par une chronaxie, varie avec cette température locale, dans le même sens, et suivant le même ordre de grandeur que varie dans les mêmes conditions la chronaxie des nerfs moteurs. La loi des voltages en fonction des rythmes ne varie pas. *Nous pouvons donc dire, d'après LAPICQUE, que, dans l'étude du réflexe, la loi en fonction de la capacité, autrement dit la chronaxie, caractérise l'excitabilité de la fibre sensitive.*

Maintenant, laissons le nerf intact et modifions la moelle. Pour ceci, refroidissons la nuque et le milieu du dos par un fragment de glace.

La loi en fonction du rythme est profondément troublée, le seuil est obtenu avec des voltages relativement faibles pour des fréquences très faibles : une excitation par seconde, une excitation toutes les deux secondes. Nous assistons là à l'apparition du phénomène connu : la grenouille froide donne une réponse réflexe pour une excitation unique.

La loi des voltages en fonction des capacités ne varie pas.

Nous pouvons donc dire que la loi en fonction du rythme, dans l'étude du réflexe, caractérise l'excitabilité des centres médullaires.

Il est donc possible d'étudier par une loi ou par l'autre soit l'excitabilité de la fibre sensitive, soit l'excitabilité des centres. Dans le cas qui nous occupe nous étudierons seulement l'excitabilité de la fibre sensitive. Pour cela, en prenant toujours un nombre d'excitations suffisamment grand, en prenant un rythme défini, nous suivrons la variation des voltages liminaires en fonction des capacités ; en résumé, nous étudierons la chronaxie du nerf sensitif et sa variation sous l'influence de l'anesthésique.

b) *Instrumentation et technique.* — L'outillage comprend les appareils déjà utilisés pour l'étude du nerf moteur, soit :

- 1° Une source de potentiel, par exemple 10 accumulateurs de 2 volts ;
- 2° Un réducteur de potentiel permettant de fractionner ce voltage par dixièmes et par centièmes ;
- 3° Une série de condensateurs de capacités graduées ;
- 4° Une boîte de résistances disposées de façon à shunter la préparation ;
- 5° Un appareil produisant les excitations rythmées. Cet appareil, construit selon les données de L. LAPICQUE, est constitué par un cylindre sur lequel ont été disposées des cames. Ces cames, placées suivant des circonférences parallèles, sont équidistantes sur chaque circonférence, mais plus ou moins écartées d'une circonférence à l'autre. Par leur passage elles soulèvent un levier fonctionnant comme clé de charge et décharge des condensateurs ; de cette façon le circuit d'excitations est parcouru par des décharges rythmées. Le rythme des excitations est déterminé par l'intervalle compris entre les cames et par la vitesse de rotation qu'imprime au cylindre un moteur à vitesse constante. Nous avons utilisé dans toutes nos expériences un rythme constant de douze excitations par seconde.

6° L'excitateur employé était formé par deux fils d'argent chlorurés, se trouvant dans l'appareil décrit à propos des essais sur les nerfs moteurs. Le corps de la grenouille restant intact aux deux extrémités du nerf scia-

tique disséqué, il était souvent difficile, notamment pour les petites grenouilles, de plonger seul le nerf dans la chambre à immersion. Je me suis donc borné, pour faire agir l'anesthésique exclusivement sur le nerf, à envelopper celui-ci d'ouate imbibée du liquide à étudier.

Le montage ne diffère, en somme, de celui que nous avons employé pour l'excitation du nerf moteur, que par la substitution du cylindre à cames à la clé de charge et de décharge. En résumé, chaque passage de la came sous le levier équivaut à une manœuvre de la clé de charge ou de décharge : au moment où le levier se soulève, une capacité graduable à volonté est chargée à un potentiel réglé par le réducteur, au moment où le levier s'abaisse, après le passage de la came, la capacité se décharge dans le circuit d'excitation qui comprend 10.000 ohms de résistance dont 3.000 shuntent la préparation. Notons qu'une résistance de 10.000 ohms est placée en série avec la préparation, et que les excitations traversent la préparation dans le sens centripète.

Les mesures s'accomplissent de la façon suivante :

1° On lance le cylindre à cames et quand sa vitesse est régulièrement établie, ce qui ne demande que quelques secondes, on détermine le voltage rhéobasique. Pour ceci ayant mis en action les condensateurs de grande capacité (10 microfarads), on cherche le voltage liminaire donnant le seuil cherché. Pour ne pas fatiguer la préparation et éviter l'emploi d'excitations trop intenses, nous avons pris comme seuil le début du mouvement réflexe de la patte, particulièrement les premiers mouvements des doigts. Nous avons aussi évité de prolonger outre mesure les excitations. Au rythme de douze par seconde, les excitations rythmées prolongées pendant deux secondes sont très largement suffisantes¹.

2° Pour avoir la mesure de la chronaxie, en observant les mêmes précautions, et le cylindre tournant toujours régulièrement, on double le voltage rhéobasique trouvé ; avec ce voltage double comme voltage de charge, on cherche la capacité liminaire donnant le seuil de l'excitation. Cette capacité chronaxique C étant déterminée, on a la valeur absolue de la chronaxie par la formule habituelle :

$$\tau = 10^4 \times C \times 0,37$$

Si l'on a seulement pour but, au cours d'une expérience, de suivre les variations de la chronaxie, on peut évidemment se contenter de suivre les variations de la capacité chronaxique C.

3° Immédiatement après avoir déterminé la chronaxie on vérifie que la rhéobase n'a pas changé. Dans le cas contraire, il faudrait recommencer toutes les déterminations.

Toutes nos expériences ont été faites sur *Rana esculenta*². Après avoir

1. Pour éviter d'interrompre la rotation du cylindre, on coupe le courant entre les accumulateurs et le réducteur de potentiel.

2. D'après L. LAPICQUE le crapaud se prête mieux que la grenouille à l'étude du réflexe. Il est malheureusement difficile de se procurer en tous temps les grandes quantités de ces animaux nécessaires aux études que nous avons entreprises.

détruit les hémisphères cérébraux à l'aide d'une grosse aiguille, nous isolons complètement le sciatique droit en tranchant l'os et les muscles de la cuisse, et en liant l'artère crurale dans la région iliaque, l'extrémité de la patte à partir du genou restant intacte. Nous fixons ensuite l'animal sur le dos, en passant un fil solide sous les extrémités du maxillaire inférieur, la tête étant étendue. La partie libre du sciatique est placée sur les deux électrodes, la patte gauche est légèrement étendue et laissée libre dans une position demi-fléchie. La grenouille étant ainsi disposée, après un temps de repos de un quart d'heure, nous commençons l'expérience. Nous déterminons d'abord la rhéobase et la chronaxie normale des fibres sensibles. Ces essais sont effectués toutes les dix minutes jusqu'à ce que nous constatons une excitabilité stable, ce qui demande en général de trente minutes à une heure. Dans l'intervalle des essais et pendant le quart d'heure de repos, le nerf est enveloppé de coton hydrophile imbibé d'une solution de RINGER amenée au pH 6,8. Dès que l'excitabilité se montre bien stable, nous faisons agir la solution de chlorhydrate de cocaïne sur le nerf en enveloppant celui-ci de coton hydrophile imbibé de solution anesthésique. Cette solution est faite par dissolution de chlorhydrate de cocaïne dans du liquide de RINGER. Elle est amenée au pH 6,8 pour éviter l'influence de la réaction alcaline.

Pour les solutions moyennes et faibles nous laissons agir la solution anesthésique cinq minutes avant d'enlever les cotons et de chercher la chronaxie, et ensuite nous ne faisons de mesures que de dix en dix minutes, ce qui a l'avantage de fatiguer moins le nerf. Pour les solutions fortes, que nous évitons autant que possible, la rapidité d'évolution des phénomènes est telle qu'il nous faut effectuer des essais très rapprochés : une, puis trois, puis dix, puis quinze minutes... après le début de l'action anesthésique. L'action de l'anesthésique imbibant le nerf persiste pendant l'excitation, même après enlèvement des cotons, nous ne déduisons donc pas du temps d'action la minute ou les deux minutes nécessaires à la mesure d'une chronaxie.

Nous prolongeons l'essai jusqu'à la détermination du minimum par lequel passe, comme nous le verrons tout à l'heure, la chronaxie.

c) *Variabilité de la chronaxie normale des fibres sensibles du sciatique de grenouille. Influence de la température et de l'âge des animaux. Comparaison avec le nerf moteur.* — Un grand nombre (cent cinquante) d'expériences ont été effectuées sur *Rana esculenta*. Ces recherches ont duré deux années ; il n'était donc pas possible, comme nous l'avons déjà dit à propos des nerfs moteurs, de travailler sur des animaux de même lot ou de lots absolument identiques. Nous avons donc, à toutes époques de l'année, mais plus particulièrement en été et en automne, étudié les chronaxies d'animaux de tailles différentes, mais toujours conservés et alimentés au laboratoire de la même façon.

Les valeurs trouvées pour la chronaxie normale, stabilisée avant l'essai

de la solution anesthésique, varient dans des limites assez larges. Mais nous voyons qu'en moyenne les valeurs des chronaxies sensibles sont identiques à celles des chronaxies motrices, comme l'ont déjà signalé L. et M. LAPICQUE.

Pour expliquer, en partie, la variabilité assez grande, nous pouvons, ici aussi, invoquer les deux influences, dont nous avons constaté l'action sur la valeur des chronaxies motrices: La première est l'action de la température. Nous avons vu que la chronaxie du nerf moteur diminue quand la température s'élève. Nous retrouvons la même constatation pour le nerf sensitif.

<i>Température</i>	<i>Chronaxies moyennes en millièmes de seconde.</i>
11°	0,22
13-15°	0,18
15-17°	0,19
17-19°	0,14
19-21°	0,13
21-23°	0,12
23-25°	0,10

Une autre influence, moins connue, est celle du poids de l'animal. Ici aussi, comme pour le nerf moteur, la chronaxie augmente avec le poids, c'est-à-dire généralement avec l'âge de l'animal. Cette constatation nouvelle résulte nettement du tableau suivant :

*Variations des chronaxies sensibles
suivant les poids des grenouilles.*

Température	Au-dessous de 10 gr.	De 10 à 20 gr.	De 20 à 30 gr.	De 30 à 40 gr.	De 40 à 50 gr.
13-15°	0,14	0,14	0,20	0,23	0,24
15-17°	0,17	0,18	0,19	0,25	0,29
17-19°	0,10	0,13	0,16	0,18	
19-21°	0,10	0,12	0,17		
21-23°	0,10	0,14	0,20		
23-25°	0,08	0,16			
Moyenne	0,11	0,14	0,18	0,22	0,26

Il était intéressant, ici aussi, de rechercher l'influence du sexe et aussi, à température égales, l'influence de l'époque, les grenouilles pouvant sous ces influences présenter des modifications intéressantes. Nous n'avons ni

pour le sexe, ni pour l'époque, trouvé de variations bien caractéristiques de la chronaxie.

Avant de chercher, comme nous l'avons fait pour le nerf moteur, si la sensibilité des animaux varie selon les conditions diverses de l'essai, nous voudrions, à un point de vue tout à fait théorique, mettre en regard les unes des autres les valeurs moyennes des chronaxies motrices et sensitives de *Rana esculenta*. Nous mettons donc simplement côte à côte, dans les deux tableaux suivants et dans les deux courbes qui les traduisent, les valeurs que nous avons trouvées, selon les températures et selon les poids.

Température	Chronaxie	
	motrice	sensitive
4°	0,34	
11°		0,22
12-15°	0,23	
13-15°		0,18
15-17°	0,21	0,19
17-19°	0,20	0,14
19-21°	0,18	0,13
21-23°	0,17	0,12
23-25°	0,16	0,10

Poids en gr.	Chronaxie	
	motrice	sensitive
5-10	0,15	0,11
10-20	0,18	0,14
20-30	0,19	0,18
30-40	0,21	0,22

Si l'on considère ces tableaux et ces courbes (figures 14 et 15) nous voyons nettement, dans l'un et l'autre cas, les chronaxies sensitives et motrices varier dans le même sens. Mais nous constatons que, dans l'un et l'autre cas, les deux courbes ne sont ni superposées, ni parallèles. Les courbes des chronaxies sensitives (lignes en pointillé) sont nettement plus inclinées que celles des chronaxies motrices. De ce fait les deux courbes tendent à se couper d'une part pour les basses températures, d'autre part pour les poids élevés.

Il apparaît donc que l'égalité stricte des chronaxies, constatée par L. et M. LAPICQUE, n'existe que pour des températures relativement basses, vers 10°, et pour des poids relativement hauts, vers 30 gr.

L'influence du poids, c'est-à-dire de l'âge, peut être normale. Cet hétérochronisme, du reste très limité, des appareils sensitif et moteur, au début du développement, est peut-être en rapport avec une précision moindre, à ce moment, des mouvements réflexes ?

L'influence de la température semble, à première vue, plus difficile à expliquer. Peut-être pourrait-on penser que les températures élevées exercent une influence anormale sur le métabolisme de l'animal, et qu'il en

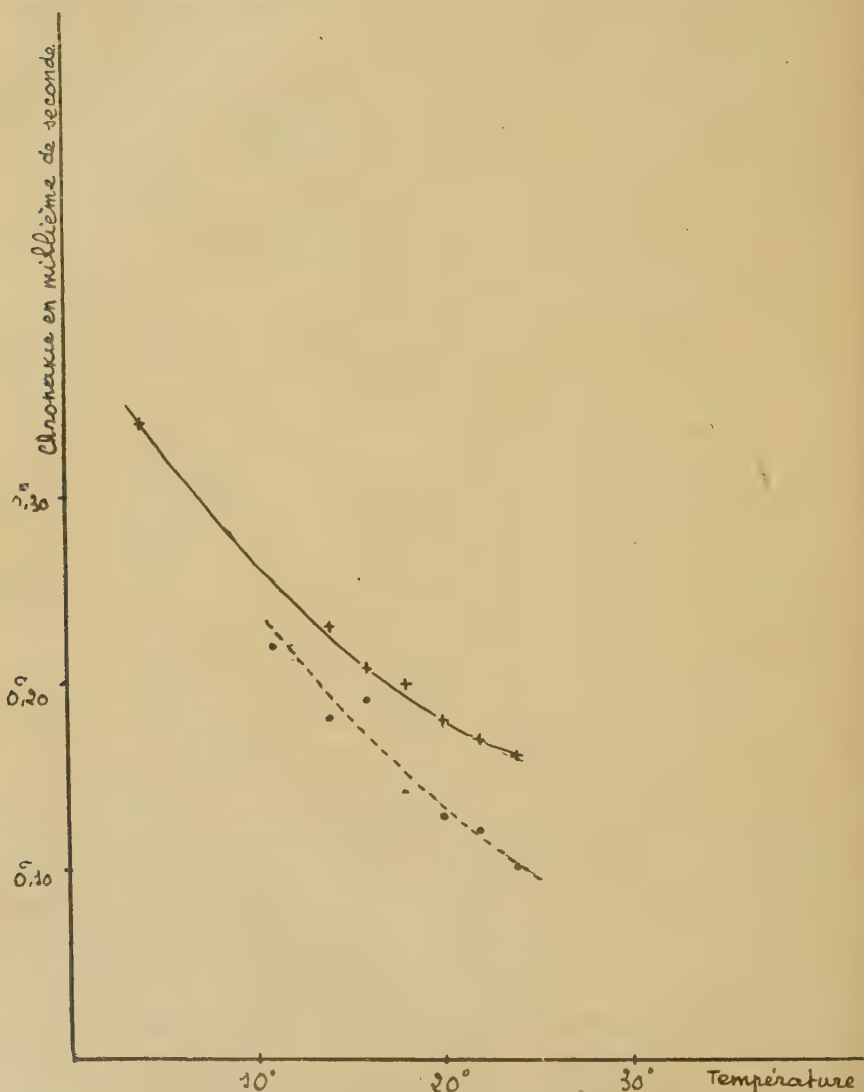


FIG. 14. — Variations des chronaxies normales, motrices et sensibles, du sciatique de grenouille en fonction de la température. — Chronaxies motrices : trait plein, chronaxies sensibles : trait pointillé.

résulte des conditions anormales de fonctionnement des appareils nerveux. Comme les nerfs sensitifs, nous le verrons plus loin, réagissent souvent plus vite, et plus profondément que les nerfs moteurs à certaines influences

toxiques, il est possible que les chronaxies sensibles, dans des conditions anormales de fonctionnement, soient plus rapidement altérées que les chronaxies motrices.

Pourtant, on ne doit pas perdre de vue que la chronaxie motrice est mesurée sur une préparation neuromusculaire, complètement isolée, alors que la chronaxie sensitive est forcément mesurée sur des fibres nerveuses reliées aux centres médullaires.

L. et M. LAPICQUE (152), en ces derniers temps, 1928, après avoir montré toute l'influence qu'exercent sur la chronaxie des nerfs moteurs les centres cérébraux et médullaires, ont défini, pour le nerf moteur, une *chronaxie de subordination* (chronaxie mesurée sur l'animal intact, ou privé

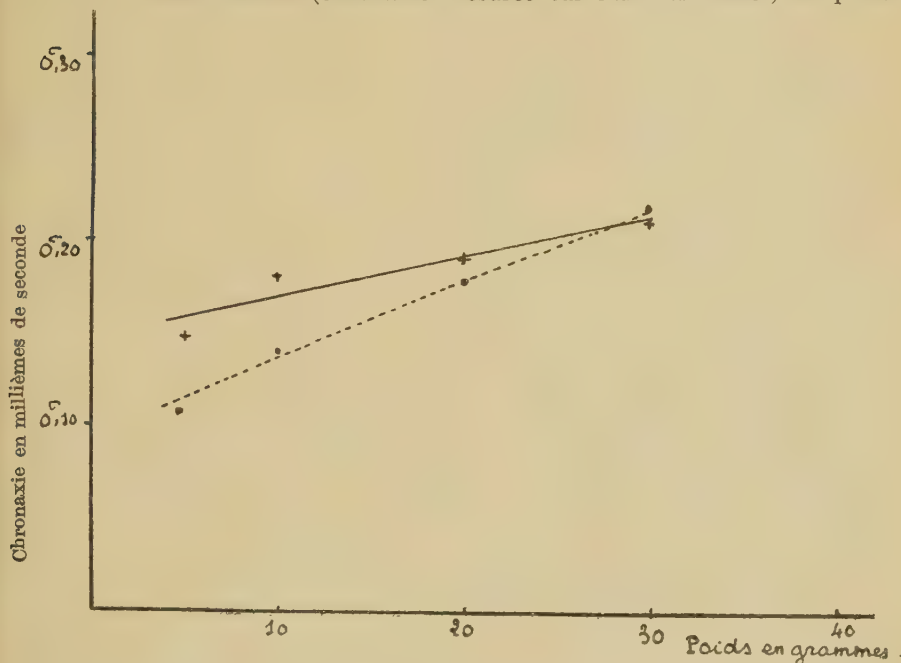


FIG. 15. — Variations des chronaxies normales, motrices et sensibles du sciatique de grenouille en fonction du poids de l'animal. — Chronaxies motrices : trait plein, chronaxies sensibles : trait pointillé.

seulement de ses hémisphères cérébraux), et une *chronaxie de constitution*, obtenue, comme nous l'avons fait, sur une préparation neuro-musculaire isolée. Il aurait donc été plus exact de comparer à la chronaxie sensitive, toujours subordonnée aux centres, la chronaxie motrice de subordination. De nos essais il pourrait donc résulter simplement que la chronaxie motrice de constitution est plus stable, moins influencée par les variations de température que la chronaxie sensitive, et ceci, surtout après certaines expériences de LAPICQUE (152), nous paraîtrait tout à fait normal.

Il nous reste à voir, comme nous l'avons fait pour le nerf moteur, si la sensibilité des animaux varie avec les conditions diverses des essais.

Nous n'avons, pas plus ici que pour le nerf moteur, trouvé de variations notables de la sensibilité aux anesthésiques, suivant le sexe ou le poids. Les conditions de température, dans lesquelles nous avons travaillé, sont ici bien plus régulières que pour le nerf moteur. Aussi n'avons-nous pas saisi d'une façon nette l'influence des températures plus froides. Pour ce qui est du phénomène constaté par FROMHERZ (81) : apparition d'une sensibilité plus grande au moment du frai, nous n'avons pas suffisamment fait d'essais à cette période pour pouvoir nous prononcer.

Voyons maintenant si des variations de la chronaxie, sous l'influence des anesthésiques, nous pourrions ici, comme pour le nerf moteur, tirer une méthode de mesure de l'activité de ces corps.

d) *Variations de la chronaxie du nerf sensitif sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Etude de l'action de solutions à différents titres.* — Comme nous l'avons déjà dit, sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne les phénomènes, déjà observés pour le nerf moteur, se produisent pour le nerf sensitif : le voltage rhéobasique monte tendant vers un maximum, la chronaxie diminue, atteint un minimum, s'y maintient un certain temps, puis remonte pour atteindre et même dépasser la chronaxie initiale. Si l'action anesthésique n'a pas été trop forte on constate, là encore, que sous l'influence du lavage les paramètres de l'excitabilité tendent à revenir à leur valeur primitive.

Il semble que l'arrêt de la baisse se produise plus vite, pour la chronaxie sensitive, que pour la chronaxie motrice. Le plateau rhéobasique peut aussi se montrer bien plus vite et d'une façon bien plus nette, mais la hauteur de ce plateau, à doses égales de chlorhydrate de cocaïne, est très irrégulière.

L'expérience suivante nous montrera une évolution typique :

Expérience du 7 octobre 1926 (fig. 16).

Rana esculenta femelle : 17 gr. Température 18°. Rythme des excitations 12 par seconde.

Heures	Chronaxie	Voltage rhéobasique
16,05	0,16	0,75
16,15	0,15	0,70
16,35	0,15	0,65
Action du chlorhydrate de cocaïne à 0,015 % à 16 h. 36.		
16,37	0,11	0,9
16,40	0,11	1,1
16,50	0,11	2,25
16,55	0,09	5,4
17,10	0,09	7,2
17,20	0,08	7,2
17,30	0,08	7,2
17,40	0,10	7,2

17,50	0,14	7,2
18	0,12	8
18,10	0,14	6,5
18,30	0,14	6,75
18,50	0,17	6,75

Cette expérience est exprimée nettement par la courbe de Fig. 16.

Ces résultats qualitatifs étant acquis, nous avons cherché s'il existait quelque relation entre la baisse maximum de la chronaxie sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne et la dose de ce toxique. Nous avons donc fait agir des solutions de chlorhydrate de cocaïne de titres divers, de 0 gr. 50 % à 0,005 % ; ces solutions, nous le rappelons, étaient faites dans le liquide de RINGER et amenées au pH 6,8 pour éviter l'influence de la réaction alcaline. Pour chaque dose nous avons fait quatre ou cinq expériences dont nous avons pris les moyennes. Dans le tableau suivant nous indiquons, en fonction

Titre des solutions de chlorhydrate de cocaïne à pH 6,8		Baisse maximum de chronaxie (en %)	Inexcitabilité
0,50	%	»	En moins d'une minute.
0,15	%	»	En moins d'une minute.
0,10	%	»	Se produit en trois minutes.
0,05	%	60	Inexcitabilité en cinquante minutes.
		70	
		62 (moyenne).	
		60	
0,03	%	60	Inexcitabilité en trente minutes.
		71	
		62 (moyenne).	
		50	
0,015	%	68	Excitabilité conservée pendant toute la durée de l'expérience.
		50	
		55 (moyenne).	
		47	
0,010	%	68	»
		67	
		53 (moyenne).	
		38	
0,0075	%	40	»
		69	
		51	
		42	
0,0050	%	36	»
		45	
		43 (moyenne).	
		28	
0,0050	%	26	»
		24	
		27 (moyenne).	
0,0050	%	32	»
		24	

de la dose de cocaïne, la baisse maximum de la chronaxie en pour cent de sa valeur initiale. Nous indiquons aussi, pour les doses fortes, le temps au

bout duquel se produit l'inexcitabilité, ce temps pouvant donner des indi-

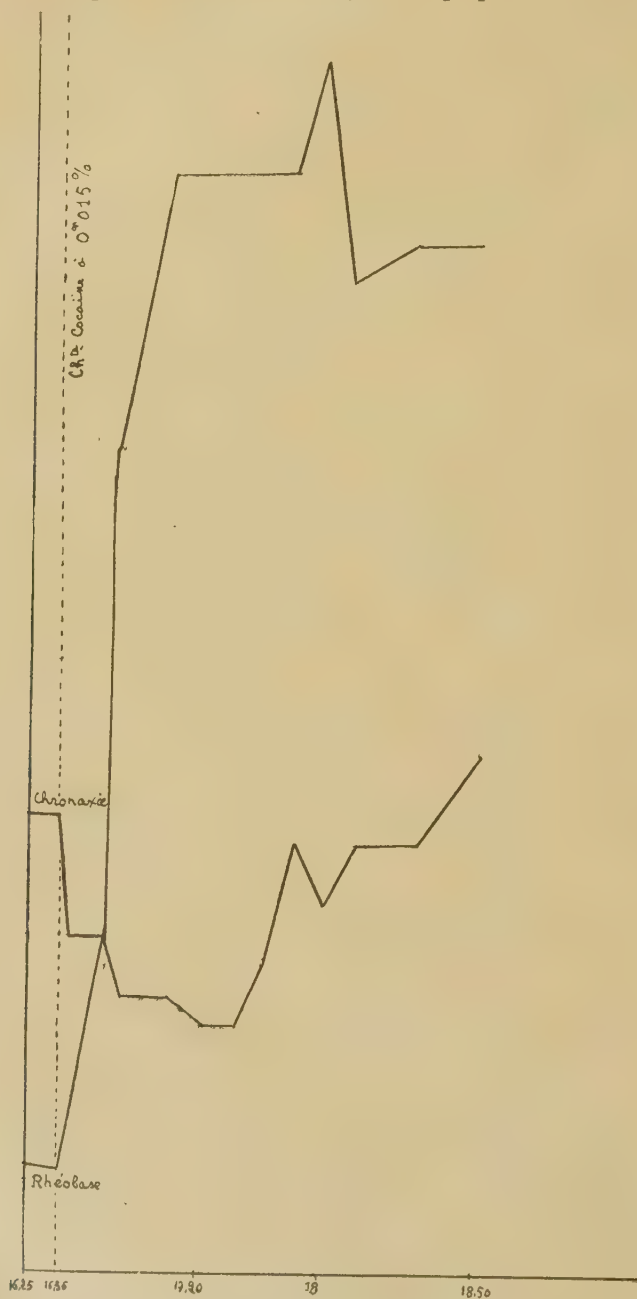


FIG. 16. — Expérience du 7 octobre 1926.

cations utiles dans l'étude de l'action des doses fortes. L'influence de la

dose sur la baisse de la chronaxie est nettement exprimée par la courbe suivante où les titres de chlorhydrate de cocaïne sont portés en abscisses et les diminutions de chronaxie (en %) en ordonnées (Voir fig. 17).

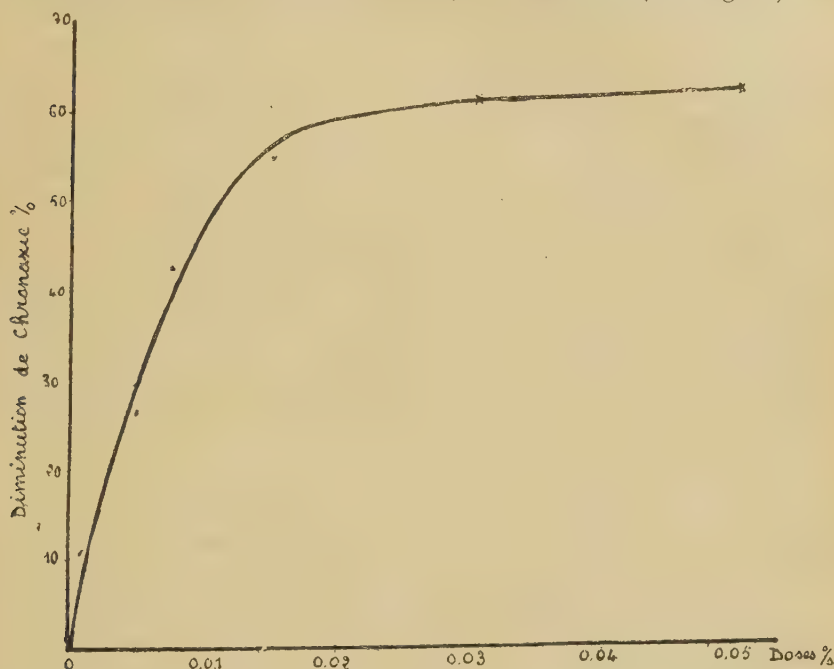


FIG. 17. — Diminution de chronaxie % en fonction des concentrations en chlorhydrate de cocaïne (essai sur les fibres sensibles du sciatique de grenouille).

e) *Comparaison de l'action du chlorhydrate de cocaïne sur les fibres sensibles à son action sur les fibres motrices.* — Il est intéressant de comparer ces résultats avec ceux que nous avons précédemment obtenus sur le nerf moteur.

Le tableau p. 134 fait ressortir nettement les grosses différences qui existent, dans les actions du chlorhydrate de cocaïne, d'une part sur les fibres sensibles, d'autre part sur les fibres motrices d'un même nerf, le sciatique de la grenouille.

On voit que le chlorhydrate de cocaïne agit beaucoup plus fortement sur les fibres sensibles que sur les fibres motrices.

Par exemple, la dose de 0,0075 % donne une baisse de la chronaxie sensitive de 43 %. Pour obtenir une baisse comparable sur le nerf moteur, il faut employer une dose 14 fois plus forte : 0,10. De même, tandis que l'excitabilité des fibres sensibles est supprimée rapidement aux doses supérieures à 0,05 %, il faut pour obtenir une inexcitabilité rapide du nerf moteur atteindre des doses voisines de 0,5 %.

Les fibres sensibles sont donc bien plus sensibles à l'action du chlorhydrate de cocaïne que les fibres motrices. Nous verrons plus tard, phéno-

Doses de chlorhydrate de cocaïne %	Baisse de chronaxie en %		Temps (en minutes) au bout duquel survient l'inexcitabilité	
	Nerf moteur	Nerf sensitif	Nerf moteur	Nerf sensitif
0,80			10	»
0,50			17	»
0,47			20	»
0,44	71	»	»	»
0,41			29	»
0,36			80	»
0,33	69	»	»	»
0,22	54	»	»	»
0,15	50			1
0,10	42			3
0,05		63		40
0,03		62	»	»
0,015		55	»	»
0,010		53	»	»
0,0075		43	»	»
0,0050		27	»	»

mène tout à fait intéressant, que ce fait ne se reproduit pas pour tous les anesthésiques. Quoi qu'il en soit il a été vu pour le chlorhydrate de cocaïne depuis longtemps déjà. Sans parler des constatations faites, dès 1868, par MORENO Y MAÍZ (185), citons les travaux suivants :

KOCHS (129), en 1886, par application de cocaïne en nature sur les nerfs sciatiques de grenouille, de chien et de lapin, avait constaté la suppression de la conductibilité sensitive avant la disparition de la conductibilité motrice.

La même année ALMS (9) avait montré que la concentration minimum active est plus faible pour les fibres sensibles que pour les fibres motrices. Depuis, de nombreux auteurs ont retrouvé ce fait parmi eux : PERELES et SACHS (195'), SANTESSON (232), DIXON (61), BEHMINGHAUS et KOCHMANN (25').

On a donné, pour expliquer ce phénomène, un certain nombre d'explications anatomiques ou physiologiques. On a pensé que les fibres sensibles se trouvaient dans les couches superficielles du nerf. On a pensé que les fibres motrices possédaient une gaine plus épaisse que celle des fibres sensibles. Ces deux hypothèses ne peuvent être retenues, car on admet maintenant, d'une part, que les deux espèces de fibres sont mélangées intimement et, d'autre part, que, sauf une différence possible de grosseur, elles présentent la même constitution histologique. Une autre hypothèse, plus fine, est la suivante : Pour WINTERSTEIN (300), 1919, les deux sortes de fibres ne présentent aucune différence de sensibilité, mais les organes qui correspondent à ces deux sortes de fibres présentent une excitabilité va-

riable. La réponse réflexe demanderait, pour être déclanchée, une excitation plus grande que la réponse directe. De ce fait l'excitabilité réflexe paraîtrait, pour une même intensité de l'excitant, plus vite abolie que l'excitabilité directe. On pourrait encore concevoir, en nous basant sur la théorie des nerfs itératifs de L. LAPICQUE (147), que la réponse réflexe, produite par excitation d'un nerf sensitif itératif, est plus facile à abolir que la réponse musculaire directe produite par excitation unique. Cependant nous montrerons que tous les anesthésiques locaux ne se comportent pas, à cet égard, comme la cocaïne. Certains, comme le formiate de pseudococaïne droite, ou le chlorhydrate de stovaïne g., sont presque aussi actifs sur le nerf moteur que sur le nerf sensitif. Il faudrait donc revenir, en définitive, à une explication, non plus anatomique ou physiologique, mais chimique, ou physico-chimique, du phénomène. Les fibres nerveuses, sensitives et motrices, n'auraient pas absolument la même constitution chimique, et de ce fait la faculté qu'elles possèdent de se combiner aux anesthésiques varierait, non seulement pour une même fibre suivant la qualité chimique de ces corps, mais encore pour un même corps, suivant la qualité, motrice ou sensitive, de la fibre.

Nous aurons, du reste, l'occasion d'examiner à nouveau cette question.

Quoi qu'il en soit, pour le problème qui nous occupe, il nous paraît tout à fait possible d'utiliser, ici aussi, les variations de la chronaxie pour estimer la teneur d'une solution en chlorhydrate de cocaïne, ou la force anesthésique d'un corps par rapport à celle de la cocaïne choisie comme type.

Les variations de la rhéobase, déjà peu satisfaisantes pour le nerf moteur, se sont montrées ici absolument dépourvues de régularité¹. De même il ne nous a pas été possible, pour ces expériences, de tracer en fonction des doses une courbe régulière des durées au bout desquelles le nerf devient inexcitable. Nous nous contenterons donc, comme pour le nerf moteur, d'utiliser simplement les variations de la rhéobase et les temps nécessaires pour atteindre l'inexcitabilité à titre d'indication pour régler les solutions à essayer aux dilutions convenables.

Avant d'aborder l'étude comparative des anesthésiques de synthèse nous avons voulu nous rendre compte de la valeur de la méthode. Comme nous l'avons déjà fait, pour l'essai sur les yeux de lapin, et pour l'essai sur la cornée, nous allons chercher quel pourcentage d'erreur comporte l'application de la technique proposée.

f) *Essais de titrage des solutions de cocaïne. Limite d'erreur.* — Un certain nombre de solutions de chlorhydrate de cocaïne (liquide de RINGER spécial pour animaux à sang froid et pH 6,8), dont j'ignorais le titre, m'ont été soumises. Après des essais préliminaires permettant de trouver les di-

1. Rappelons que, d'après L. LAPICQUE (*C. R. de la Société de Biologie*, t. 72, p. 871, 1912), la rhéobase dépend à la fois de l'excitabilité des fibres sensitives et de l'excitabilité des centres médullaires, alors que la chronaxie, comme nous l'avons expliqué, ne dépend que de l'excitabilité des fibres sensitives.

lutions nécessaires pour que les baisses de chronaxie soient comprises entre 20 et 60 %, j'effectuais, avec ces dilutions favorables, un certain nombre d'expériences et j'en prenais la moyenne. De cette baisse de chronaxie moyenne, en utilisant la courbe donnée précédemment et en tenant compte de la dilution, je déduisais facilement la teneur supposée en chlorhydrate de cocaïne.

1. SOLUTION A :

1^{re} expérience. — Solution pure : inexcitabilité en trente minutes.

2^e expérience. — Solution diluée au 1/3 : baisse de chronaxie 55 %.

3^e expérience. — Solution diluée au 1/3 : baisse de chronaxie 53 %.

Soit en moyenne pour les 2^e et 3^e expériences une baisse de 54 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond :

Pour la solution diluée au 1/3 à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,013 % et pour la solution pure à une teneur de 0 gr. 039 %.

En fait la solution A était à 0 gr. 050 %.

Il y a donc eu une erreur absolue de 0 gr. 11 et une *erreur relative*, en moins, de 22 %.

2. SOLUTION B :

1^{re} expérience. — Solution pure : baisse de chronaxie de 47 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne à 0,009 %.

2^e expérience. — Solution diluée au 1/2 : baisse de chronaxie de 42 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,007 %, et pour la solution pure à une teneur de 0,014 %.

En prenant la moyenne des deux expériences nous trouvons une solution à 0 gr. 011 %.

En fait la solution B était à 0 gr. 010.

Il y a donc eu une erreur absolue de 0 gr. 001, et une *erreur relative*, en plus, de 10 %.

3. SOLUTION C :

1^{re} expérience. — Solution pure : baisse de chronaxie de 61 %.

2^e expérience. — Solution diluée au 1/2 : baisse de chronaxie de 36 %.

3^e expérience. — Solution diluée au 1/2 : baisse de chronaxie de 54 %.

Soit en moyenne pour les 2^e et 3^e expériences une baisse de 45 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond :

Pour la solution diluée au 1/2 à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,0085, et pour la solution pure à une teneur de 0 gr. 017 %.

En fait la solution C était à 0 gr. 015 %.

Il y a donc une erreur absolue de 0 gr. 002, et une *erreur relative*, en plus, de 13 %.

4. SOLUTION D :

1^{re} expérience. — Solution pure : baisse de chronaxie de 48 %.

2^e expérience. — Solution pure : baisse de chronaxie de 56 %.

Soit en moyenne une baisse de 52 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0 gr. 012.

En fait la solution D était bien à 0 gr. 012. *Erreur* : 0.

5. SOLUTION E :

1^{re} expérience. — Solution pure : inexcitabilité en vingt minutes.

2^e expérience. — Solution diluée au 1/4 : baisse de chronaxie de 70 %.

3^e expérience. — Solution diluée au 1/8 : baisse de chronaxie de 36 %.

4^e expérience. — Solution diluée au 1/8 : baisse de chronaxie de 52 %.

Soit en moyenne pour les 3^e et 4^e expériences une baisse de 44 %.

La baisse de chronaxie trouvée correspond pour la solution diluée, au 1/8, à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0 gr. 008, et pour la solution pure à une teneur de 0 gr. 064 %.

En fait la solution E était à 0 gr. 060 %.

Il y a donc eu une erreur absolue de 0 gr. 004 et une *erreur relative*, en plus, de 13 %.

Nous voyons donc que l'erreur relative ne dépasse pas 22%. Cette méthode est donc tout aussi bonne que celle que nous avons proposée pour la mesure de l'anesthésie produite sur la cornée (erreur relative : 20 %). Elle serait même meilleure, à première vue, que la méthode analogue proposée pour la mesure de l'anesthésie produite sur le nerf moteur (erreur relative : 35 %). Nous avons expliqué longuement plus haut pourquoi nous croyons, en définitive, ces méthodes aussi bonnes l'une que l'autre.

Nous pourrions aborder dès maintenant l'étude complète de l'action d'un anesthésique sur tous les appareils nerveux susceptibles d'être atteints en pratique : muqueuse cornéenne avec ses terminaisons nerveuses, nerf moteur et nerf sensitif dans leur continuité. Cependant nous avons pensé pouvoir améliorer encore la méthode d'essai sur le nerf sensitif. Il est évident, en effet, que cette technique est plus compliquée et plus coûteuse que celle qui nous a suffi pour l'étude du nerf moteur. Il nous paraissait d'autre part utile d'essayer nos anesthésiques locaux non plus sur des animaux à sang froid, mais sur des animaux de constitution plus voisine de la constitution humaine.

C'est pourquoi, avec G. VALETTE, nous avons mis au point une méthode qui s'adresse au chien et étudie un nerf sensitif (lingual), non itératif, c'est-à-dire capable de répondre à une seule excitation. Nous pouvons donc par cette nouvelle méthode éviter d'utiliser le cylindre à cames et le moteur à vitesse constante, appareils coûteux et de manipulation assez délicate. La technique, que nous allons examiner, s'appuie sur le réflexe linguo-maxillaire découvert par H. CARDOT et H. LAUGIER. Elle étudie l'action des anesthésiques locaux sur le nerf lingual, voie sensitive de ce réflexe nouvellement décrit.

3° ACTION SUR UN NERF SENSITIF, NON ITÉRATIF (NERF LINGUAL DU CHIEN, VOIE SENSITIVE DU RÉFLEXE LINGUO-MAXILLAIRE).

a) *Réflexe linguo-maxillaire*. Travaux de H. Cardot, H. Laugier... — En 1922, H. CARDOT et H. LAUGIER (42) mirent en évidence, d'abord chez le chien, puis sur d'autres animaux, un nouveau réflexe localisé qui par sa netteté et par ses caractères présente un intérêt tout spécial :

Lorsqu'on pince vivement et énergiquement le bord de la langue, particulièrement dans la région de la pointe, on voit se produire un mouvement assez brusque et généralement assez ample d'abaissement de la mâchoire inférieure. Ce réflexe, linguo-maxillaire, peut être déclenché encore par un choc électrique unique¹.

Il est évidemment difficile de déclencher le réflexe linguo-maxillaire sur un chien non anesthésié. Les auteurs étudièrent donc systématiquement l'influence des anesthésiques sur le réflexe et en particulier sur son seuil. Sous l'influence (43) du chloroforme le réflexe diminue, puis disparaît complètement². Sous l'influence des injections de chloral morphine, le seuil du réflexe s'élève considérablement, puis, à mesure que l'anesthésie se dissipe, revient lentement vers sa valeur initiale. Sous l'influence des injections intraveineuses d'une solution d'alcool chloroforme dans l'eau salée à 0,9 %, le seuil s'élève brusquement et très fortement pour s'abaisser ensuite rapidement. Enfin en utilisant le chloralose les auteurs constatèrent que les déplacements du seuil sont de bien moindre amplitude. Au début de l'action, on observe un abaissement assez net suivi d'une élévation peu ample. Une seconde injection semble plutôt ramener le seuil d'excitation à son niveau initial³. L'emploi du chloralose, en maintenant le seuil à un niveau à peu près constant, nous permettra donc d'utiliser le réflexe linguo-maxillaire pour les mesures pharmacologiques.

1. H. CARDOT et H. LAUGIER ont montré que le réflexe labio-mentonnier de DASTRE et le réflexe oculo-palpébral pouvaient être aussi déclenchés par une excitation électrique unique. Ces trois réflexes, dont l'étude est ainsi simplifiée, s'opposent donc aux réflexes médullaires, qui eux ont un fonctionnement itératif, c'est-à-dire réclament, généralement, pour leur mise en jeu des excitations électriques répétées.

2. Cette disparition est cependant tardive. Elle est postérieure à celle du réflexe labio-mentonnier de DASTRE. Ce réflexe est ainsi dépossédé de son titre d' « ultimum réflexe ».

3. Ces essais ont été faits avec du chloralose ordinaire. Plus tard, 1924, ils ont été repris par J. CHEVALIER et A. CHERBULIEZ (50) qui ont utilisé du chloralose pur, exempt de parachloralose. Ces derniers auteurs ont obtenu dans ces conditions, et dès le début de l'injection, une élévation nette du seuil, sans abaissement préalable. En répétant l'injection, à court intervalle, ils ont constaté que cette élévation devenait considérable. L'examen des courbes données par les auteurs montre qu'après la première injection de chloralose pur, après une élévation relativement petite du seuil, celui-ci tend à se stabiliser. On verra plus loin, dans l'examen de nos expériences rapportées *in extenso*, que cette période de stabilisation se produit assez rapidement. Avant d'appliquer sur le nerf lingual la substance anesthésique à essayer, nous avons systématiquement attendu que la chronaxie de ce nerf soit parfaitement stable. Cette chronaxie se stabilise généralement en 15 à 20 minutes.

Les auteurs ont cherché quelles étaient les voies de cet arc réflexe (44). Ils constatèrent les faits suivants :

a) La section d'un nerf lingual diminue considérablement l'amplitude du réflexe. La section des deux nerfs linguaux supprime complètement le réflexe.

b) L'excitation du lingual intact, ou du bout central du lingual sectionné, provoque le réflexe d'une façon extrêmement nette.

c) La section du filet mylohyoïdien et la destruction du facial à la sortie du crâne suppriment totalement le réflexe.

Les auteurs concluent donc de leurs expériences que la voie sensitive du réflexe est constituée par les nerfs linguaux (branche du maxillaire inférieur, branche du trijumeau), et que la voie motrice est constituée d'une part pour la partie antérieure du digastrique, par le filet mylohyoïdien, branche du maxillaire inférieur, et d'autre part, pour la partie postérieure du digastrique, par un filet moteur du facial. Le muscle digastrique seul produit le mouvement d'abaissement de la mâchoire inférieure.

Les auteurs ont enfin déterminé la chronaxie de chacun des éléments accessibles qui composent l'arc réflexe étudié. Ils ont employé pour ces mesures la méthode que nous avons décrite. Le circuit de décharge était disposé de façon telle (résistance additionnelle et shunt), que les différences de résistance des tissus étudiés n'introduisaient pas de différence notable dans la résistance totale du circuit de décharge.

Les résultats trouvés ont été les suivants :

1° *Terminaisons sensibles* : chronaxie moyenne : 0σ,53.

Cette expérience est réalisée en employant deux électrodes d'argent piquées dans la pointe de la langue. On ne sait donc pas si la chronaxie trouvée correspond aux terminaisons nerveuses, ou si elle correspond à des filets nerveux encore importants.

2° *Tronc nerveux sensitif (lingual)* : chronaxie moyenne : 0σ,10.

3° *Tronc nerveux moteur (nerf facial à la sortie du crâne)* : chronaxie moyenne : 0σ,15.

4° *Muscle digastrique* : chronaxie moyenne : 0σ,12.

Les auteurs concluent, de ces essais, que les déterminations, sur le nerf sensitif (sauf ses terminaisons), le nerf moteur et le muscle, sont à peu de chose près *isochrones*.

b) *Variations de la chronaxie du nerf lingual sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Etude de l'action de solutions de concentrations diverses. Technique.* — Nous trouvons, dans les travaux qui précèdent, tous les renseignements nécessaires pour effectuer nos essais. Nous adressant donc à des chiens chloralosés, nous allons suivre, par la mesure de la chronaxie, de même façon que sur le nerf moteur de grenouille, l'influence des anesthésiques locaux sur le nerf lingual, tronc sensitif du réflexe linguo-maxillaire ¹.

1. Il est intéressant de remarquer que l'action anesthésique sur les terminaisons sensibles de la langue pourrait être suivie par les variations produites sur la chronaxie des

Des chiens de poids moyen sont endormis, selon la technique habituelle, par injection intraveineuse de 0 gr. 10 par kilogramme de chloralose parfaitement purifié et exempt de parachloralose. L'animal est ensuite placé sur le dos, fixé sur une gouttière de CLAUDE BERNARD, la tête dépassant la gouttière et la mâchoire supérieure, placée en bas, attachée à la tige mobile de la gouttière. Un des nerfs linguaux est préparé avec soin, isolé et parfaitement dénudé ; on le place sur des électrodes d'argent chloruré, et on cherche, par la technique décrite à propos du nerf moteur de grenouille, la rhéobase et la chronaxie. On prend comme seuil le plus petit mouvement nettement perceptible du maxillaire inférieur, et on amplifie les réponses en fixant à la mâchoire un style léger et assez long.

Il faut prendre cependant quelques précautions :

1° Il importe, comme nous le savons, de placer la cathode, où naît l'excitation, du côté des centres réflexes. Il faudra donc disséquer une partie suffisante du nerf pour être bien certain de sa direction.

2° Au moment des essais il importe de bien sécher le nerf. Ce nerf, entouré, dans l'intervalle des essais, par des cotons hydrophiles imbibés soit de liquide de RINGER¹ (pH 6,8), soit de solution anesthésique, reste au moment de l'essai inclus au milieu des tissus. Il est donc assez difficile d'assurer avec les électrodes un contact parfait.

3° Il faut veiller avec soin à l'isolement parfait des électrodes. On peut pour cela séparer ces électrodes des tissus musculaires environnants par une légère gouttière de caoutchouc souple.

4° Il faudra effectuer les essais toujours au même moment par rapport aux mouvements respiratoires de l'animal. En effet H. CARDOT, A. CHERBULIEZ et H. LAUGIER (45) ont montré que l'excitabilité de l'arc réflexe variait d'une façon périodique en fonction de l'activité du centre respiratoire. L'intensité liminaire, portée sur la pointe de la langue, est plus forte pendant la période de pause expiratoire que pendant la période active d'inspiration ou d'expiration. Il est préférable d'effectuer les essais pendant la période de pause expiratoire.

5° On peut pour éviter certains mouvements respiratoires gênants opérer sur chiens trachéotomisés.

6° Il est possible d'utiliser successivement les deux nerfs linguaux de

éléments nerveux, points de départ du réflexe linguo-maxillaire. Mais la nécessité d'employer des électrodes piquées dans la muqueuse ne nous donnerait pas la certitude d'agir exclusivement sur les éléments sensitifs terminaux. De plus, comme nous l'avons constaté, les réponses ne seraient obtenues, dans ces conditions, qu'avec de très hauts voltages. Il faudrait disposer alors d'une installation spéciale, un peu différente de celle que nous avons décrite.

1. Le liquide de Ringer, utilisé dans ces expériences sur le chien, n'est pas exactement le même que celui que nous avons utilisé jusqu'à présent sur la grenouille. Dans l'un et l'autre cas les sels employés sont les mêmes, mais la proportion varie. Voici les deux formules :

Solution de Ringer pour animaux à sang froid : NaCl 6,5, KCl 0,14, CaCl² 0,12, Co³NaH 0,20, Po⁴NaH² 0,01, eau dist. qs. pour 1.000 cc.

Solution de Ringer pour animaux à sang chaud : NaCl 9, KCl 0,42, CaCl² 0,24, Co³NaH 0,3, Po⁴NaH² 0,014, eau dist. qs. pour 1.000 cc.

l'animal. Il est bon, pourtant, pour le deuxième essai, de donner une nouvelle dose de chloralose. Une dose de 0 gr. 05 par kilog suffit alors, dans la plupart des cas.

De même que dans nos essais précédents, nous avons constaté des variations systématiques de la rhéobase et de la chronaxie sous l'influence des solutions anesthésiques : baisse de la chronaxie jusqu'à un minimum net, maintien de ce minimum pendant un certain temps, puis remontée lente de la chronaxie jusqu'à un niveau souvent très élevé. En même temps on constatait une hausse de la rhéobase, d'abord rapide, puis de plus en plus lente, avec tendance, pour ce paramètre, à se stabiliser à un niveau élevé. Cette stabilisation se produisait généralement en même temps que le mouvement de retour de la chronaxie.

Ces phénomènes, si l'intoxication n'est pas trop poussée, sont parfaitement réversibles sous l'influence d'un lavage prolongé. Les deux expériences suivantes montreront ces phénomènes.

Expérience du 17 juillet 1928.

Chien 8 k. Chloralose 0 gr. 80 à 16 h.30. Trachéotomie. Nerf lingual droit..

Heures	Chronaxie	Voltage rhéobasique
16,45	0σ,12	2,6
16,50	0 ,11	3
17,10	0 ,12	2,8

A 17 h. 15. Action du chlorhydrate de cocaïne à 0,50 %. Solution dans liquide de Ringer, pH 6,8.

17,20	0σ,04	8
17,25	0 ,04	9

Lavage au liquide de Ringer.

17,30	0σ,11	3,5
17,50	0 ,18	2,4

Expérience du 20 juillet 1928.

Chien 14 k. Chloralose 1 gr. 40 à 15 h. 50. Trachéotomie. Nerf lingual droit.

Heures	Chronaxie	Voltage rhéobasique
16,15	0σ,15	1,9
16,30	0 ,16	1,5
17	0 ,15	1

A 17 h. 05. Action du chlorhydrate de cocaïne à 0,25 %. Solution dans liquide de Ringer, pH 6,8.

17,10	0σ,10	2
17,15	0 ,06	4
17,20	0 ,06	4,7
17,25	0 ,08	6,5
17,30	0 ,11	6,5

Nous retrouvons donc très exactement les phénomènes observés sur le

Titre des solutions de chlorhydrate de cocaïne à pH 6,8	Baisse maximum de chronaxie (en %)	Inexcitabilité
0,50 % 0,30 %	62	en 10 minutes
0,25 %	62 69 61 (moyenne) 57	
0,125 %	60 48 55 (moyenne) 56	
0,06 %	43 56 48 (moyenne) 45	
0,03 %	30 35 32 (moyenne) 31	
0,015 %	17	

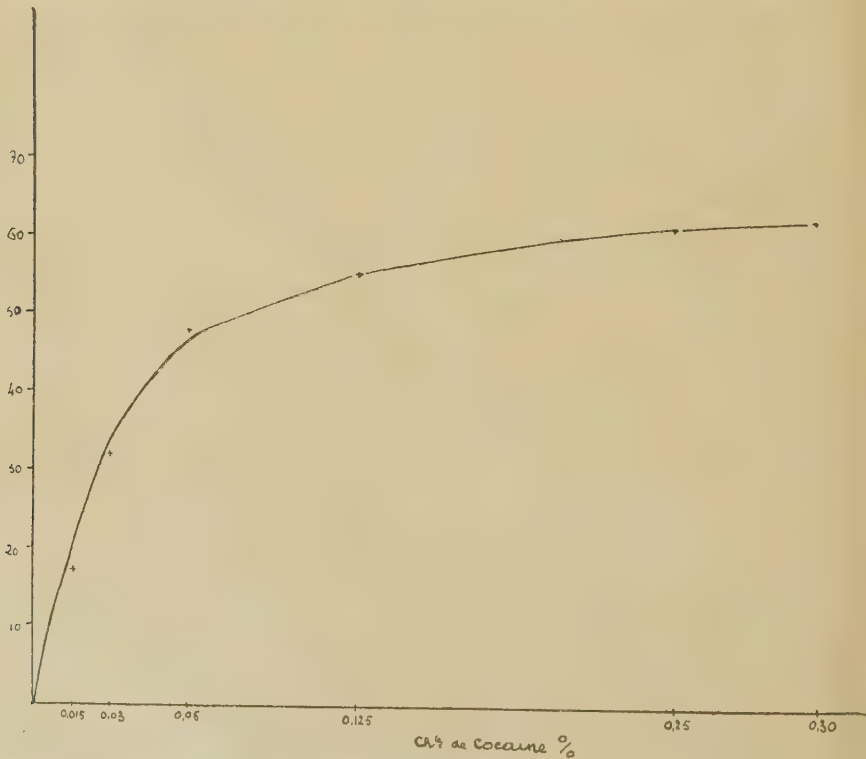


Fig. 18. — Diminution de chronaxie %, en fonction des concentrations en chlorhydrate de cocaïne (essai sur les fibres sensibles du lingual de chien).

nerf sciatique de grenouille. De plus, la valeur de la chronaxie du nerf lingual est pour nous très voisine de celle qu'ont trouvée H. CARDOT et H. LAUGIER (0^e,10 en moyenne).

Ces résultats qualitatifs étant acquis, nous avons cherché, comme précédemment, s'il existait quelque relation entre la baisse maximum de la chronaxie sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne et la dose de ce toxique.

Les résultats, très réguliers, sont exprimés par le tableau et par la courbe ci-contre (figure 18).

Il est intéressant de comparer les résultats obtenus sur le lingual du chien avec ceux que nous avons trouvés sur le sciatique de grenouille. Le tableau suivant, ayant en abscisses les titres des solutions de chlorhydrate de cocaïne et en ordonnées les pourcentages de baisse minimum de chronaxie, réunit les trois courbes qui nous intéressent (figure 19).

Ces courbes ont sensiblement la même forme générale parabolique. Elles s'élèvent d'abord rapidement, puis de plus en plus lentement et tendent à devenir parallèles à l'axe des x sensiblement au même niveau. La grandeur de la réaction n'est donc pas directement proportionnelle au taux du toxique étudié. Il existe une zone, pour les concentrations faibles, variables pour chaque courbe, où une petite augmentation de la quantité du toxique entraîne une notable variation d'activité. C'est évidemment dans cette zone favorable qu'il faudra toujours se placer. Il faudra, au contraire, éviter de travailler au voisinage de la branche horizontale de la courbe, c'est-à-dire éviter d'utiliser des doses fortes, car la réaction, pour une même variation de concentration, est alors tout à fait minime.

Non seulement ces courbes ont la même forme générale, mais on peut dire qu'elles ne diffèrent que par leur étalement. En maintenant les mêmes unités en ordonnées, il serait facile de trouver pour chaque courbe des unités telles en abscisses que les courbes arrivent, au moins en partie, à coïncider.

En effet, si nous rapprochons entre elles les doses de cocaïne, qui pour chaque courbe donnent des baisses de chronaxie comprises dans la zone favorable, par exemple : 30, 40, 50, on se rend compte que ces doses ne diffèrent les unes des autres qu'à une constante près.

Baisse de chronaxie %	Fibres sensitives sciatique	Fibres sensitives lingual	Fibres motrices sciatique.
30	0 gr. 004 %	0 gr. 03 %	0 gr. 06 %
40	0 gr. 006 %	0 gr. 045 %	0 gr. 09 %
50	0 gr. 01 %	0 gr. 07 %	0 gr. 15 %

On voit que pour passer des chiffres de la 2^e colonne à ceux de la 3^e, il suffit sensiblement de multiplier les premiers par le coefficient 7. Pour

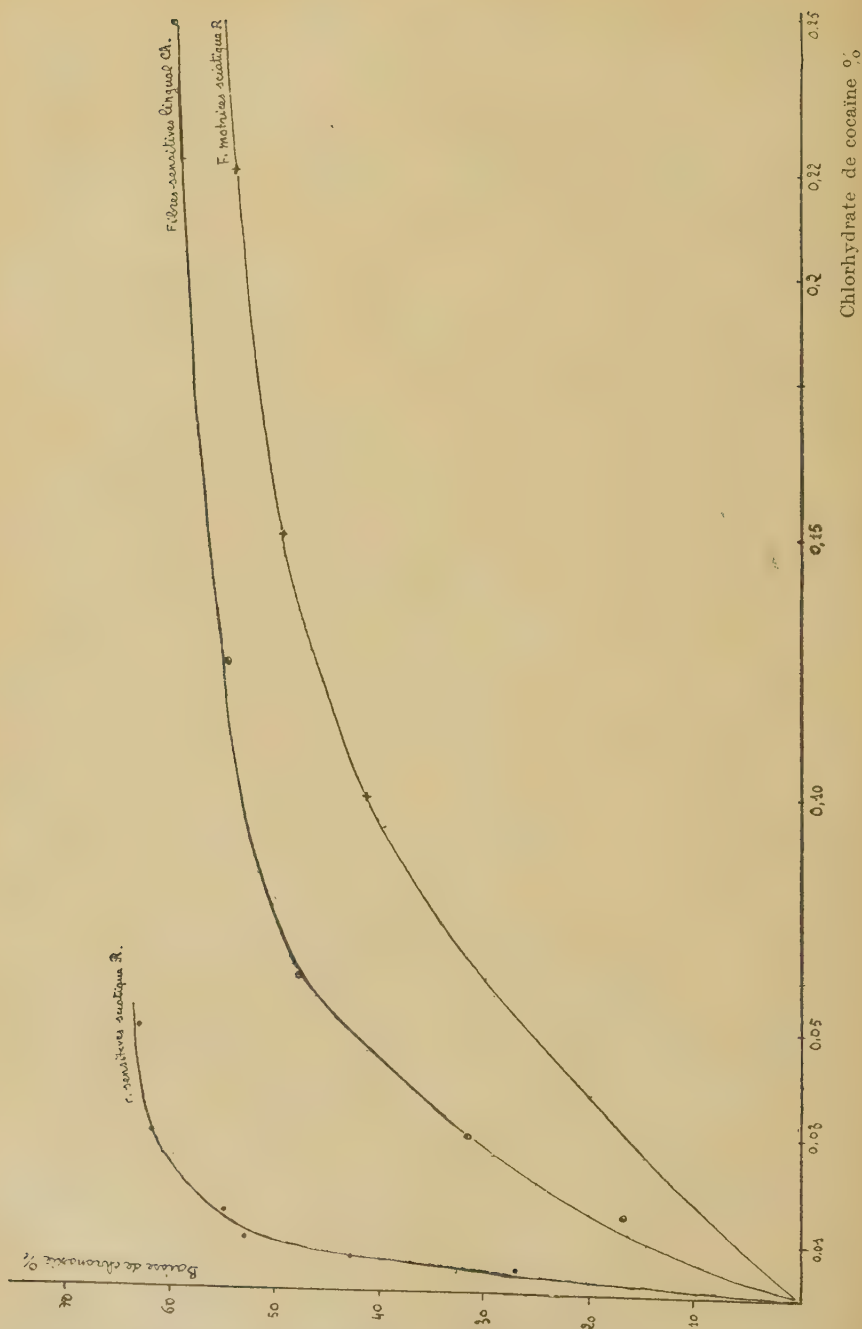


FIG. 19. — Diminution de chronaxie %, en fonction des concentrations en chlorhydrate de cocaïne. Essai sur les fibres motrices du sciatique de *Rana esculenta*. Essai sur les fibres sensitives du sciatique de *Rana esculenta*. Essai sur les fibres sensitives du lingual de chien.

passer de la 3^e à la 4^e, il suffit de multiplier par le coefficient 2. Pour passer de la 2^e à la 4^e, il suffit de multiplier le coefficient par 14, ou mieux par le coefficient 15.

Nous sommes donc autorisé à dire que ces courbes, établies expérimentalement, ne diffèrent entre elles qu'à une constante de dose près.

Il apparaît donc que c'est bien toujours le même phénomène que nous avons étudié dans les trois cas. Et ceci est intéressant si l'on considère que nous avons étudié l'action du chlorhydrate de cocaïne sur des fibres nerveuses de fonctions différentes, et sur des espèces animales fort différentes. Il apparaît encore que la mesure des variations des chronaxies sous l'influence anesthésique nous a donné des résultats fort réguliers, sur lesquels nous pouvons en toute certitude nous appuyer.

En comparant les courbes et les chiffres donnés plus haut, on constate très nettement que l'activité du chlorhydrate de cocaïne sur les fibres sensitives du nerf sciatique est 15 fois plus grande que sur les fibres motrices de ce même nerf. Nous n'insisterons pas ici sur ce phénomène important que j'ai déjà eu l'occasion d'étudier.

On voit encore que le nerf sensitif lingual du chien est sensiblement 7 fois moins sensible à l'action du chlorhydrate de cocaïne que le nerf sensitif du sciatique de grenouille. Cette différence de réaction peut s'expliquer par la différence de dimension des deux nerfs considérés, dont l'un, le lingual, nettement plus gros, est sans doute plus riche en fibres nerveuses que le sciatique. Pourtant il est bon de rappeler que le sciatique sensitif est itératif alors que le lingual ne l'est pas. Dans le fonctionnement, non itératif du lingual, il doit y avoir, du nerf aux centres qu'il commande, isochronisme régulier et de ce fait accord parfait, probablement plus résistant aux influences extérieures.

Remarquons, enfin, que ces courbes sont voisines de celles que d'autres auteurs ont trouvées, en mesurant l'action produite par des quantités croissantes de toxiques sur un animal, ou sur un organe isolé : action de l'histamine sur l'utérus de cobaye, action de la pilocarpine sur l'intestin du chat, action de l'adrénaline sur la pression artérielle du lapin (LAUNOY)... Ces courbes montrent, en somme, que la grandeur de la réaction n'est pas directement proportionnelle au taux du toxique étudié, et qu'à partir d'une certaine dose, la réaction atteint un maximum qu'on ne peut plus dépasser.

Il nous paraît intéressant de rappeler, à ce propos, la courbe qui exprime la loi de FREUNDLICH (77). Cette courbe, de même forme que les nôtres, montre qu'une substance agissant par adsorption est *relativement* d'autant plus active que sa concentration est plus faible, car l'adsorption est relativement d'autant plus importante que la concentration du corps adsorbable est plus petite.

Il est de même intéressant de rappeler la loi psychophysique de WEBER-FECHNER (291). D'après cette loi, lorsque les excitations s'accroissent suivant une progression géométrique 1-2-4-8, les effets produits s'accroissent seule-

ment suivant une progression arithmétique 1-2-3-4, c'est-à-dire comme les logarithmes des chiffres qui expriment les excitations.

Quoi qu'il en soit, la courbe obtenue sur le lingual est très régulière, les chiffres qui ont servi à l'établir sont même plus homogènes que ceux qui ont servi pour l'établissement des deux autres courbes. Nous pouvons donc, en toute sécurité, à condition de prendre les précautions indiquées plus haut, utiliser l'essai sur le lingual du chien. Nos résultats seront au moins aussi satisfaisants que ceux que nous avons obtenus sur le nerf sensitif sciatique de grenouille. Ils en seront, du reste, comme nous allons le voir, tout à fait voisins.

4° QUELQUES REMARQUES A PROPOS DE NOS ESSAIS SUR LES NERFS.

Avant d'aborder l'étude des différents anesthésiques locaux nous voudrions, comme nous l'avons fait pour la méthode d'essai sur les yeux de lapin, comparer les principes que nous avons suivis, dans nos essais sur les nerfs, à ceux qui ont guidé nos prédécesseurs.

Nous avons déjà dit qu'une expérience d'anesthésie devait être étudiée d'une part dans son intensité, variable au début et à la fin, et d'autre part dans sa durée et particulièrement dans la durée de la période d'état où l'anesthésie est complète. Dans nos essais sur la cornée nous mettions au contact des éléments nerveux une quantité déterminée d'une solution relativement forte. Nous assistions ainsi à une diminution graduelle de l'excitabilité, l'intensité de l'anesthésie augmentait de minute en minute, et il arrivait bientôt un moment où, ne pouvant plus mesurer l'intensité, nous admettions qu'il y avait anesthésie complète. Cette anesthésie complète se prolongeait un certain temps, puis, sous l'influence de la circulation et des échanges entre cellules, nous assistions au retour de la sensibilité. Ici, sur les troncs nerveux isolés, nous ne pouvons pas assister à une expérience aussi complète. En effet, le nerf *isolé* ne peut pas, ou peut très difficilement, se libérer lui-même de l'action anesthésique. De ce fait, les deux dernières phases : durée de l'anesthésie complète et retour de l'excitabilité nous échapperont ¹. Utilisant des solutions relativement faibles, mais sans cesse remises au contact des éléments nerveux, nous pourrions, cependant, étudier en détails la première phase, c'est-à-dire la marche vers l'anesthésie.

Les autres auteurs sont placés, évidemment, dans leurs expériences sur

1. Si, en dehors du but que nous poursuivons spécialement (comparaison des valeurs anesthésiques), but que nous considérons comme parfaitement rempli, nous avions le désir d'étudier complètement une expérience d'anesthésie des troncs nerveux, telle qu'elle se passe en pratique, il faudrait agir sur animal vivant. Nous avons vu cependant que les seules méthodes qui remplissent ces conditions (injection intradermique, essais chirurgicaux) ne permettent pas de mesurer exactement l'intensité de l'anesthésie. C'est du reste pourquoi nous n'avons pas choisi ces méthodes. Pour essayer de vaincre cette difficulté il semble bien qu'on pourrait utiliser, avec grands profits, les techniques de LAPIQUE, appliquées à l'homme et aux animaux vivants par BOURGUIGNON (28).

le nerf isolé, dans les mêmes conditions que nous. Comment ont-ils cherché à étudier cette première phase : la marche vers l'anesthésie ?

Presque tous, comme nous l'avons déjà dit, ont cherché à obtenir l'absence de réponse pour *une* excitation donnée (faible, moyenne ou forte) du chariot de DU BOIS-REYMOND. Ils ont donc renoncé à suivre l'évolution de l'action anesthésique, et pour avoir des résultats rapides et nets ils ont presque toujours travaillé avec des solutions anesthésiques relativement fortes.

Seuls parmi tous les auteurs : LÆWEN (161), ESCH (67), BAGLIONI et PILOTTI (15), pour le nerf moteur, et GRAF (91), KOCHMANN et BÆHMINGHAUS (126), pour le nerf sensitif, ont essayé de suivre la progression de l'anesthésie.

Les premiers auteurs, qui maintiennent constante l'intensité, n'ont qu'un point de repère dans l'évolution qui relie l'excitabilité complète à l'inexcitabilité survenue sous l'influence anesthésique. Les autres ont pu, par des chiffres, graduer la marche vers l'anesthésie complète. Mais nous avons vu que l'instrument, dont ils s'étaient servi, ne pouvait leur donner que des indications peu exactes, ou même dans certains cas (LÆWEN) complètement fausses. Nous pouvons donc dire ici, comme nous l'avons dit pour la cornée, que l'évolution de l'action anesthésique sur les troncs nerveux n'a pas été suffisamment mesurée, dans son intensité, par les autres auteurs.

Pour nous, les notions théoriques et les techniques, mises au point par L. LAPICQUE, nous ont fourni des bases d'essai bien supérieures :

Grâce à la rhéobase, non seulement nous savons à quel moment une solution de telle concentration produit l'inexcitabilité pour un courant d'*intensité définie*, mais de plus, nous pouvons suivre, minute par minute, par des mesures exactes de volts ou d'ampères, l'évolution complète de l'anesthésie. Cependant les résultats, obtenus dans l'étude de l'évolution rhéobasique, dépendent encore beaucoup trop, comme nous l'avons vu, des conditions de contact du nerf et des électrodes. Nous avons donc été amené à nous baser uniquement sur la mesure de la chronaxie, second paramètre de l'excitabilité, aussi bien définie et mesurable que la rhéobase, mais bien plus indépendante des conditions expérimentales¹. Par l'évolution de la chro-

1. Nous avons en effet constaté que la baisse de la chronaxie est bien plus régulière que la hausse de la rhéobase, que la baisse finale de la chronaxie donne, sur la force de la solution, des renseignements plus exacts que la hausse finale de la rhéobase. Mais de plus il faut remarquer que l'étude de la chronaxie nous a permis de saisir avec beaucoup de netteté des états différents du nerf (baisse de la chronaxie, stabilisation, hausse secondaire) qui nous auraient vraisemblablement échappé si nous n'avions considéré que la rhéobase. Enfin, nous avons vu que pour les nerfs sensitifs, d'après LAPICQUE, la rhéobase dépend à la fois de l'excitabilité des fibres sensitives et de l'excitabilité des centres médullaires, alors que la chronaxie, comme nous l'avons expliqué, ne dépend que de l'excitabilité des fibres sensitives. Il est donc évident que, dans le cas des nerfs sensitifs, seule la chronaxie peut nous permettre d'étudier exactement l'état de la fibre nerveuse.

Nous tenons pourtant à faire remarquer que l'étude de la chronaxie qui, au point de vue pratique, nous a donné des résultats si nets, serait insuffisante si nous tenions à caractériser de façon précise l'excitabilité des nerfs. Il serait alors nécessaire, pour cette caractérisation théorique, de faire intervenir les deux paramètres étudiés (chronaxie et rhéobase). Sans entrer dans une discussion plus complète de ces notions, nous nous bornons à renvoyer le lecteur aux mémoires de MIGUEL OZORIO DE ALMEIDA (8) et de LASSALLE (154).

naxie nous avons donc pu suivre exactement l'établissement de l'anesthésie : Pour les anesthésies fortes baisse rapide de la chronaxie aboutissant très vite à l'inexcitabilité, pour les anesthésies moyennes et faibles, baisse rapide puis lente de la chronaxie, enfin stabilisation à un certain niveau suivie d'un retour vers un niveau plus élevé.

Au début de nos essais nous avons cherché à tenir compte du temps nécessaire pour atteindre une baisse fixée d'avance. Nous pensions ainsi pouvoir comparer deux anesthésiques en cherchant, pour des concentrations données, le temps nécessaire pour obtenir une baisse que nous avions choisie égale à 50 % de la chronaxie de départ. Depuis, nous nous sommes rendu compte que le plateau minimum de l'évolution chronaxique n'est pas situé toujours au même niveau. Il est situé plus ou moins bas suivant que la force anesthésique de la solution est grande ou faible¹. Nous nous sommes donc borné à mesurer la baisse maximum de chronaxie, sans nous occuper du temps mis pour atteindre cette baisse. En effet, le temps nécessaire pour obtenir une même baisse, avec une même solution, sur deux nerfs différents est essentiellement variable, car il dépend non seulement du nombre des fibres étudiées, mais de leurs différentes répartitions dans le nerf. On peut dire, du reste, qu'en général les méthodes, analogues aux nôtres, qui tiennent compte du temps donnent des résultats moins exacts que les autres.

Pour terminer, notons qu'aucune des deux variations que nous avons suivies (variation de la rhéobase et variation de la chronaxie) ne présente, au début de l'anesthésie par la cocaïne, de mouvement net pouvant être interprété comme une hyperexcitabilité. On sait en effet qu'il est classique, depuis les travaux de FRANÇOIS FRANK, d'admettre que l'anesthésie est précédée d'une phase d'hyperexcitabilité. Nos expériences ne nous ont pas permis de vérifier ce phénomène tout au moins pour la cocaïne.

1. Il ne se fait donc pas, comme on aurait pu le penser, une saturation plus ou moins rapide, mais toujours complète, au bout d'un certain temps, des tissus nerveux. Il se produit un état d'équilibre entre les éléments nerveux considérés et les concentrations des solutions anesthésiques. Il serait tentant, à première vue, de rapprocher de ces constatations la théorie bien connue de MEYER et OVERTON. Sans entrer dans une discussion approfondie de cette théorie, remarquons simplement qu'elle est incapable d'expliquer complètement l'action anesthésique locale. Il suffit en effet de constater que les isomères droit et gauche de la stovaïne, que j'ai eu l'occasion d'examiner, et que les isomères droit et gauche de la cocaïne et de la pseudococaïne, que GOTTLIEB (89) a étudiés, possèdent des pouvoirs anesthésiques essentiellement différents. Or ces substances ont théoriquement les mêmes propriétés générales et, entre autres, les mêmes indices de solubilité.

CHAPITRE III

APPLICATION DES MÉTHODES PROPOSÉES. VALEURS ANESTHÉSQUES DES PRINCIPAUX SUCCÉDANÉS DE LA COCAÏNE

Pour mesurer la valeur des anesthésiques locaux nous avons donc à notre disposition quatre méthodes, dont nous avons vérifié l'exactitude. Elles s'appliquent à tous les appareils nerveux que l'on aura à anesthésier dans la pratique :

1^o Pour étudier l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses, nous pouvons employer la méthode de la cornée du lapin.

2^o Pour étudier l'anesthésie produite sur les nerfs, dans leur continuité, nous pouvons employer les méthodes qui s'adressent aux fibres motrices et sensitives du sciatique de grenouille, et aux fibres sensitives du lingual du chien.

Nous avons étudié, par ces méthodes, un assez grand nombre de corps synthétiques. Nous publierons ultérieurement les résultats que nous avons trouvés dans l'étude des corps de la série de la benzhydrylamine, préparés par M. le professeur TIFFENEAU et ses élèves.

Nous nous bornerons ici à étudier, à titre d'exemples, les valeurs anesthésiques des corps suivants, anesthésiques utilisés en clinique : novocaïne, stovaïne et ses deux isomères optiques, butelline, tutocaïne et psicaïne.

Nous étudierons chacun de ces corps par les méthodes exposées, et nous comparerons leurs pouvoirs anesthésiques, sur les différents appareils nerveux, à ceux du chlorhydrate de cocaïne choisi comme type.

Je remercie Messieurs E. FOURNEAU et F. MERCIER, ainsi que les Maisons POULENC, USINES DU RHÔNE, ROQUES, à l'amabilité desquels je dois certains de ces corps.

1^o VALEURS ANESTHÉSQUES DE LA NOVOCAÏNE ¹.

a) *Etude des anesthésies produites par la novocaïne sur la cornée du lapin.* — L'anesthésie se produit de même façon qu'avec le chlorhydrate

1. Nous n'étudierons ici que la valeur anesthésique des corps considérés. Nous ne donnerons donc aucun détail sur les propriétés chimiques ou sur les propriétés physiologiques, pourtant très importantes, telles que la toxicité. Nous nous réservons d'en donner ailleurs une étude aussi complète que possible.

Nous donnerons cependant pour chacun des corps étudiés la constitution chimique. Il est en effet intéressant de rapprocher la valeur anesthésique de la formule, surtout quand les corps appartiennent à la même série chimique.

La novocaïne (ou allocaïne, néocaïne, procaïne, seurocaïne, syncaïne) est le chlorhy-

de cocaïne. La période initiale est aussi courte et la période terminale est sensiblement de même longueur.

Dans une première série d'essais, sur des lapins âgés, utilisés depuis longtemps, et par conséquent accoutumés à l'essai des anesthésiques, les chiffres suivants ont été obtenus :

La solution à 1/5, dans l'eau distillée, a donné en moyenne 276, soit une durée d'anesthésie complète de 5 minutes.

La solution à 1/7,5, dans l'eau distillée, a donné en moyenne 209, soit une durée d'anesthésie complète de 2 à 5 minutes.

La solution à 1/10, dans l'eau distillée, a donné en moyenne 88

—	1/25,	—	—	35
—	1/50,	—	—	14

L'action anesthésique de la novocaïne est donc manifestement plus faible que celle du chlorhydrate de cocaïne.

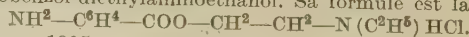
J'ai donc comparé les deux anesthésiques en effectuant, successivement, une expérience avec l'un et une expérience avec l'autre. J'ai obtenu les résultats suivants, avec une série de lapins *non accoutumés* :

Titre de la solution de novocaïne	Chiffre moyen trouvé	Titre de la solution de chlorhydrate de cocaïne	Chiffre moyen trouvé	Titre de la solution de Chle de cocaïne qui serait de pouvoir anesthésique égal à celui de la solution de novocaïne	Comparaison des pouvoirs anesthésiques. La novocaïne est moins active que le chlorhydrate de cocaïne
1/5	215	1/50	272	1/64	12,8 fois moins act.
1/7,5	161	1/75	172	1/80	10,6 »
1/10	85	1/100	113	1/129	12,9 »
1/15	45	1/150	66	1/182	12,1 »
1/20	26	1/200	34	1/261	13 »
		1/300	21		

Nous pouvons donc dire qu'à toutes les concentrations actives la novocaïne se montre de 10 à 13 fois moins puissante que le chlorhydrate de cocaïne.

Si, comme l'ont fait de nombreux auteurs (FROMHERZ (80), SOLLMANN (260), SCHULEMAN (245), GRAF (91)...), nous comparions entre elles les concentrations des solutions donnant la plus petite anesthésie perceptible, c'est-à-dire 1/20 pour la novocaïne et 1/300 pour le chlorhydrate

drate de para-aminobenzol-diéthylaminoéthanol. Sa formule est la suivante :



Elle a été préparée en 1905 par EINHORN. Elle est inscrite au Codex français.

de cocaïne, nous pourrions dire que la novocaïne est 15 fois moins active que la cocaïne.

En comparant la force anesthésique de la novocaïne à celle du chlorhydrate de cocaïne, choisie comme *unité*, nous pouvons dire que la *valeur anesthésique moyenne* de la novocaïne, sur la cornée du lapin, est de 0,07.

b) *Etude des anesthésies produites par la novocaïne sur les fibres motrices du sciatique de grenouille (R. esculenta).* — Les phénomènes constatés sont identiques à ceux qui se produisent sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Il semble pourtant que la baisse minimum de chronaxie est obtenue un peu plus vite. Elle se produit par exemple pour une teneur de 0,02 % en 20 minutes, alors que pour le chlorhydrate de cocaïne, de même force relative, il faut 30 ou 40 minutes. La hausse maximum de la rhéobase est obtenue de même un peu plus vite. Elle coïncide plus régulièrement avec l'arrêt de la chronaxie ; elle est en outre généralement moins élevée, mais aussi peu régulière, qu'avec la cocaïne.

Action de la novocaïne à 0 gr. 10 % (liquide de RINGER pH 6,8).

1^{re} expérience : inexcitabilité en 30 minutes.

2^e — — — 20 —

Action de la novocaïne à 0 gr. 02 %.

1^{re} expérience : baisse de chronaxie % 35

2^e — — — 55

3^e — — — 33

4^e — — — 33

Baisse moyenne de chronaxie : 39 %

Si l'on se reporte à la courbe 2 de la figure 13, page 112, on voit qu'une baisse de 39 % correspond, sensiblement, à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,10 %. La novocaïne produit donc, avec une teneur 5 fois plus faible, le même effet que le chlorhydrate de cocaïne¹. Si l'on prend comme unité le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, celui de la novocaïne est sensiblement 5.

c) *Etude des anesthésies produites par la novocaïne sur les fibres sensibles du sciatique de grenouille (R. esculenta).* — Les phénomènes constatés sont identiques à ceux qui se produisent sous l'action du chlorhydrate de cocaïne.

Action de la novocaïne à 0 gr. 02 % (liquide de RINGER pH 6,8).

1^{re} expérience : baisse de chronaxie % 71

2^e — — — 66

3^e — — — 36

4^e — — — 38

5^e — — — 66

Baisse moyenne de chronaxie 55 %

1. DÉRIAUD et LAUGIER (60) ont trouvé dans les essais rapides qu'ils ont effectués, en se basant comme nous sur la baisse de la chronaxie, la valeur relative 8 pour la novocaïne.

Si l'on se reporte à la courbe 17, page 133, on voit que cette baisse de 55 % correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,014 %. Si l'on prend comme unité le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, celui de la novocaïne est donc : 0,7.

Action de la novocaïne à 0 gr. 01 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	50
2 ^e	—	53
3 ^e	—	38
4 ^e	—	30

Baisse moyenne de chronaxie 42 %.

Cette baisse de 42 % correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,008 %. Si l'on prend comme unité le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, celui de la novocaïne est de 0,8.

En prenant la moyenne de ces deux chiffres, du reste très voisins, 0,7 et 0,8, on peut donner au pouvoir anesthésique relatif de la novocaïne la valeur moyenne 0,75.

Il est nécessaire de remarquer que la novocaïne est, comme le chlorhydrate de cocaïne, plus active sur le nerf sensitif que sur le nerf moteur. Mais la différence est loin d'être aussi grande. Sur le nerf moteur la novocaïne à 0 gr. 02 % produit une baisse moyenne de 39 %. Sur le nerf sensitif une teneur de 0 gr. 02 % produit une baisse moyenne de 55 %, et une teneur de 0 gr. 01 % produit une baisse moyenne de 42 %. Il apparaît donc que la novocaïne est sensiblement deux à trois fois plus active sur les fibres sensitives du sciatique de grenouille que sur les fibres motrices, alors que le chlorhydrate de cocaïne est près de 15 fois plus actif.

d) *Etude des anesthésies produites par la novocaïne sur les fibres sensitives du lingual du chien.* — Les phénomènes constatés sont identiques à ceux qui se produisent sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne.

Action de la novocaïne à 0 gr. 05 % (liquide de RINGER pour animaux à sang chaud, pH 6,8).

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	44
2 ^e	—	40
3 ^e	—	36

Baisse moyenne de chronaxie 40 %.

Si l'on se reporte à la courbe 18, page 142, on voit que cette baisse de 40 % correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,042 %. Si l'on prend comme unité le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, on voit que la novocaïne a ici la valeur relative 0,84.

Il est intéressant de remarquer qu'il faut, sur le lingual, une concentration un peu plus de 5 fois plus forte que sur le sciatique sensitif, pour obtenir à peu près la même action. Nous avons vu que pour le chlorhydrate de cocaïne il fallait une solution 7 fois plus forte.

Le tableau suivant présente les valeurs relatives de la novocaïne sur les différents appareils nerveux.

Valeurs relatives moyennes de la novocaïne.

(chlorhydrate de cocaïne = 1).

Cornée (lapin)	Nerf moteur sciatique de grenouille	Nerf sensitif sciatique de grenouille	Nerf sensitif lingual de chien
0,07	5	0,7	0,8

On voit donc que la novocaïne est nettement plus active que la cocaïne sur le nerf moteur, qu'elle l'est un peu moins sur le nerf sensitif, qu'elle est enfin très peu active sur la cornée.

La novocaïne est donc, ce que nous savions déjà par les faits cliniques, un bon anesthésique de conduction et un anesthésique peu actif en surface¹.

e) *Comparaison des résultats trouvés avec ceux qu'ont obtenus les autres auteurs.* - Il est intéressant de comparer les résultats que nous avons trouvés pour la novocaïne à ceux qu'ont obtenus les auteurs qui nous ont précédé :

Par la méthode des ampoules intradermiques, SOLLMANN (261) trouve pour la novocaïne une force sensiblement égale à celle de la cocaïne. Pour tous les autres auteurs l'activité de la novocaïne est nettement inférieure. TOMINAGA et HAYASCHI (273) trouvent que la novocaïne est nettement moins active que la cocaïne. Pour HOFFMANN et KOCHMANN (110) elle est près de 4 fois plus faible, pour KOCHMANN (125) près de 3 fois, pour O. GROS (94) 2 à 4 fois, pour RHODE (218) près de 10 fois, et pour PITTENGER (197) près de 11 fois.

Par la méthode de la peau de grenouille, PROTZ (207) trouve que la novocaïne agit d'une façon nettement plus faible que la cocaïne. FROMHERZ (80)

1. Ces résultats sont valables uniquement pour la novocaïne officinale (chlorhydrate). J'ai montré ailleurs que le pH des solutions anesthésiques modifiait, dans des proportions considérables, l'activité des solutions anesthésiques locales. A la suite de ces essais et de ceux de mes prédécesseurs, notamment O. GROS (94), MAURICE VINCENT (284) a préparé un carbonate de novocaïne (*carbaine*), qui, essayé sur la cornée du lapin, par la méthode que j'ai proposée, possède d'après cet auteur la valeur relative 0,6. J'ai repris ces essais et j'ai trouvé pour la carbaine une valeur voisine de 0,5. La solution de carbaine à 1 %, dans l'eau distillée pH 6,0, présentait par la méthode de CLARK et L'ÉVE un pH de 8,0, alors que dans les mêmes conditions la novocaïne présentait seulement un pH de 6,2. On voit donc que la simple substitution d'un acide faible à un acide fort réussit, *dans ce cas particulier*, et vraisemblablement par augmentation du pH, à accroître fortement le pouvoir anesthésique de la base.

montre qu'elle est 2 fois plus faible. Pour LACHE (140) elle l'est 4 fois, et pour SOLLMANN (259) de 4 à 8 fois.

Par la méthode de la cornée du lapin, TOMINAGA et HAYASCHI (273) trouvent que la valeur de la novocaïne est nettement inférieure à celle de la cocaïne. Pour FROMHERZ (80) la novocaïne est de 4 à 8 fois plus faible, pour GRAF (91) 4 à 11 fois, pour SOLLMANN (260) 16 fois, pour BONAR et SOLLMANN (26) 16 à 20 fois, et pour SCHULEMAN (245) 40 fois.

Sur le tronc nerveux moteur : GROS (94) et ZORN (303) trouvent une activité sensiblement égale pour la novocaïne et pour la cocaïne. SOLLMANN (257) trouve, dans certaines conditions, une valeur deux fois plus grande pour la novocaïne. BÆHMINGHAUS et KOCHMANN (25') trouvent une valeur légèrement plus faible pour la novocaïne.

Sur le tronc nerveux sensitif : SOLLMANN (258) trouve la même activité pour les deux corps. FROMHERZ (81) pense que, si l'on donne à la cocaïne la valeur 1, la novocaïne présente une valeur comprise entre 0,5 et 1. BONAR et SOLLMANN (26) dans des expériences ultérieures adoptent les mêmes conclusions. KOCHMANN et BÆHMINGHAUS (25') trouvent, par leur méthode de 12 heures, une valeur 5 fois plus faible pour la novocaïne que pour la cocaïne.

On voit donc que les résultats que nous avons trouvés confirment en général et précisent les résultats trouvés par les autres auteurs. Pour les essais sur la cornée et sur les troncs nerveux sensitifs la concordance est nette. Pour les essais sur le tronc nerveux moteur notre chiffre est plus fort.

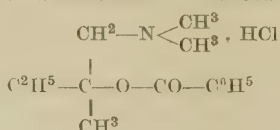
On peut remarquer que les résultats trouvés sur la peau de grenouille sont assez voisins de ceux qui ont été trouvés sur la cornée. Pourtant, la valeur de la novocaïne sur la peau de grenouille semble être d'une façon générale plus grande que sur la cornée.

On peut remarquer encore que la méthode des injections intradermiques donne des résultats assez voisins de ceux qu'on trouve sur la peau de grenouille, ou sur la cornée du lapin. Les résultats sont cependant moins réguliers.

2° VALEURS ANESTHÉSQUES DE LA STOVAÏNE OFFICINALE ¹.

a) *Etude des anesthésies produites par la stovaïne sur la cornée du lapin.* — L'anesthésie se produit de même façon qu'avec le chlorhydrate de cocaïne.

1. La stovaïne (chlorhydrate d'amyléine) est le chlorhydrate de diméthylamino-diméthyléthylbenzoylcarbinol. Sa formule est la suivante :



Elle a été préparée en 1904 par FOURNEAU. Elle est inscrite au Codex français.

La période initiale est aussi courte. La période terminale sensiblement de même longueur.

Il se produit au début de l'anesthésie une action un peu irritante.

Les résultats suivants ont été obtenus avec une série de lapins non accoutumés.

Titre de la solution de stovaïne	Chiffre moyen correspondant	Titre de la solution de chlorhydrate de cocaïne	Chiffre moyen correspondant	Titre de la solution de <i>Chle</i> de cocaïne qui serait de pouvoir anesthésique égal à celui de la solution de stovaïne	Comparaison des pouvoirs anesthésiques
1/25	48	1/100 1/200 1/300	113 38 29	1/187	7,4 fois moins active
1/50	24	 1/400	 19	1/350	7 fois moins active.

Ces résultats datent de 1923. En 1927, j'ai voulu vérifier le pouvoir anesthésique d'une solution de stovaïne officinale au 1/100, c'est-à-dire d'une solution plus diluée que celles que j'avais déjà examinées. Voici les résultats trouvés sur une série de lapins jeunes, n'ayant jamais servi, très sensibles.

6 juillet 1927 : chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 20 %..... 114

8 juillet 1927 : stovaïne racémique à 1 gr. %..... 40

11 juillet 1927 : chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 10 %..... 40

A la concentration de 1 %, la stovaïne racémique ordinaire est donc 10 fois moins forte que le chlorhydrate de cocaïne. Nous pouvons donc dire que la stovaïne, aux concentrations citées, est de 7 à 10 fois moins active que le chlorhydrate de cocaïne.

Si nous comparons la force anesthésique de la stovaïne à celle du chlorhydrate de cocaïne choisie comme unité, nous pouvons dire que la *valeur anesthésique moyenne* de la stovaïne sur la cornée du lapin est de 0,11.

b) *Etude des anesthésies produites par la stovaïne officinale sur les fibres motrices du sciatique de grenouille (R. esculenta).* — Les phénomènes constatés sont identiques à ceux qui se produisent sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Notons cependant que l'action de la stovaïne est un peu plus irrégulière. Le temps nécessaire pour qu'il y ait arrêt de la chronaxie est assez peu régulier, de 10 à 40 minutes. La hausse de la rhéobase n'est généralement pas terminée au moment de l'arrêt de la chronaxie. Il se

produit, assez souvent, au début de l'expérience, avant le mouvement ordinaire de baisse de la chronaxie un léger et fugace mouvement de hausse. Ces constatations se rapprochent de celles qu'ont faites SANTESSON (232,233) et BAGLIONI et PILOTTI (15) dans leurs études sur la stovaine. Peut-être se produit-il un léger mouvement d'hyperexcitabilité précédant la mise en train de l'action anesthésique ? Rappelons que nous n'avons pas constaté ce phénomène dans l'action de la cocaïne.

Action de la stovaine à 0 gr. 10 % (liquide de RINGER, pH 6,8).

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	66
2 ^e	—	43
3 ^e	—	74

Baisse moyenne de chronaxie : 61 %.

Si l'on se reporte à la courbe 2, figure 13, page 112, on voit que cette baisse correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,26 %. Ce qui donne 2,6 comme valeur relative de la stovaine.

Action de la stovaine à 0 gr. 05 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	53
2 ^e	—	60
3 ^e	—	44

Baisse moyenne de chronaxie : 52 %.

Cette baisse correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,18 %. Ce qui donne 3,6 comme valeur relative. En prenant les moyennes de ces deux chiffres, 3,6 et 2,6, on obtient la valeur moyenne de la stovaine par rapport au chlorhydrate de cocaïne : 3,1.

c) *Etude des anesthésies produites par la stovaine officinale sur les fibres sensitives du sciatique de grenouille (R. esculenta).*— Sur les fibres sensitives la stovaine agit plus régulièrement que sur les fibres motrices. Le temps nécessaire pour atteindre le plateau de la chronaxie est plus régulier : 20 à 30 minutes. La hausse de la rhéobase, pour les concentrations faibles notamment, est terminée généralement en même temps que la baisse de la chronaxie.

Action de la stovaine à 0 gr. 01 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	47
2 ^e	—	46
3 ^e	—	48
4 ^e	—	39

Baisse moyenne de chronaxie 45 %.

Si l'on se reporte à la courbe 17, page 133, on voit que cette baisse correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,009 %. En prenant 1 comme valeur anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, la valeur de la stovaine est donc 0,9.

Action de la stovaine à 0 gr. 005 %.

1 ^{re} expérience : baisse de chronaxie %	32
2 ^e — — — — —	36
3 ^e — — — — —	35
4 ^e — — — — —	42

Baisse moyenne de chronaxie 36 %.

Cette baisse correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,0055 %. On trouve donc 1,1 comme valeur relative ; et en prenant la moyenne des 2 valeurs : 1,1 et 0,9, on obtient comme valeur moyenne : 1.

Il est intéressant de comparer les concentrations actives d'une part sur le nerf sensitif, d'autre part sur le nerf moteur. Une teneur de 0 gr. 05 % donne sur le nerf moteur une baisse moyenne de 52 %. Une teneur de 0 gr. 01 % donne sur le nerf sensitif une baisse moyenne de 45 %. La stovaine est donc plus active sur le nerf sensitif que sur le nerf moteur. La différence est pourtant plus faible que pour la cocaïne. Elle est plus petite que 5, voisine de 3 ou de 4. Rappelons à ce propos que SANTESSON (233), et à sa suite O. GROS (94), et BØEHMINGHAUS et KOCHMANN (25'), étudiant l'activité de divers anesthésiques locaux sur les fibres motrices et sur les fibres sensitives, ont parfaitement constaté qu'il existe à cet égard une différence entre cocaïne et stovaine. Rappelons seulement les chiffres donnés par les deux derniers auteurs. Alors qu'il faut, pour supprimer en 12 heures l'excitabilité du nerf sciatique moteur de grenouille, une dose de chlorhydrate de cocaïne 5 fois plus forte que pour paralyser le nerf sensitif, il suffit pour la stovaine d'une dose 1,33 fois plus forte. Ces auteurs, en outre, ont constaté que *pour une même concentration de stovaine* (0,25 %) la paralysie des fibres motrices se produit plus rapidement que la paralysie des fibres sensitives.

d) Etude des anesthésies produites par la stovaine sur les fibres sensitives du lingual du chien.

Action de la stovaine à 0 gr. 05 %.

1 ^{re} expérience : baisse de chronaxie %	29
2 ^e — — — — —	62
3 ^e — — — — —	31
4 ^e — — — — —	32

Baisse moyenne de chronaxie 38 %.

Si l'on se reporte à la courbe 18, page 142, on voit que cette baisse correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0 gr. 04 %. Le pouvoir anesthésique de la stovaine par rapport à celui du chlorhydrate de cocaïne choisi comme unité est donc : 0,8.

Il est intéressant de rappeler qu'il faut ici une teneur en stovaine de 0 gr. 05 % pour avoir une baisse de 38 %, alors que sur les fibres sensitives du sciatique il suffit d'une teneur de 0 gr. 005 % pour avoir 36 %. Il faut

donc pour obtenir le même résultat sur le lingual du chien une concentration un peu moins de 10 fois plus forte que sur le sciatique de grenouille. Rappelons que pour la novocaïne et pour la cocaïne la concentration nécessaire pour le lingual est, de même qu'ici, de 5 à 10 fois plus forte.

Le tableau suivant présente les valeurs relatives de la stovaïne sur les différents appareils nerveux.

Valeurs relatives moyennes de la stovaïne.
(chlorhydrate de cocaïne = 1).

Cornée (lapin)	Nerf moteur sciatique de grenouille	Nerf sensitif sciatique de grenouille	Nerf sensitif lingual de chien
0,11	3,1	1	0,8

On voit donc que la stovaïne possède à peu près les qualités que nous avons signalées pour la novocaïne : grande activité sur le nerf moteur, activité très voisine de celle de la cocaïne sur le nerf sensitif, activité faible sur la cornée.

e) *Comparaison des résultats trouvés avec ceux qu'ont obtenus les autres auteurs.* — Par la méthode des injections intradermiques, O. GROS (94) trouve une activité 2 fois plus petite pour la stovaïne que pour la cocaïne. En 1914 HOFFMANN et KOCHMANN (110) trouvent une activité près de 2 fois plus petite. En 1926 KOCHMANN (125) montre que, si l'on donne à la cocaïne la valeur 1, la stovaïne a la valeur 0,75.

Peu d'essais ont été effectués sur la cornée : PIQUAND et DREYFUS ont trouvé sur la cornée du lapin une action nettement plus faible pour la stovaïne que pour la cocaïne.

Sur le nerf moteur, quelques auteurs : ZORN (303), LÆWEN (161), O. GROS (94) CLOSSON (51) trouvent pour la stovaïne une activité voisine ou même légèrement supérieure à celle de la cocaïne. SYMES et VELEY (268), SANTESSON (233) trouvent une activité nettement plus forte pour la stovaïne. BÈHMINGHAUS et KOCHMANN (25') trouvent une activité 5 fois plus forte pour la stovaïne.

Sur les nerfs sensitifs, SANTESSON (233) trouve pour la stovaïne une activité voisine de celle de la cocaïne. BÈHMINGHAUS et KOCHMANN (25'), donnant au chlorhydrate de cocaïne la valeur 1, trouvent pour la stovaïne la valeur 1,3. De nombreux essais cliniques (RECLUS (210), CHAPUT (48), BRAUN (30), BILLON) montrent qu'il y a peu de différence d'activité entre la stovaïne et la cocaïne.

On voit donc que nos essais confirment et précisent pour la stovaïne les résultats trouvés par les autres auteurs.

3° VALEURS ANESTHÉSIQUES DES PRODUITS DE DÉDOUBLEMENT DE LA STOVAÏNE RACÉMIQUE : STOVAÏNE DROITE ET STOVAÏNE GAUCHE.

En 1927, E. FOURNEAU et I. RIBAS (73) ayant réussi à dédoubler, non pas la stovaïne elle-même, mais le diméthylaminodiméthyléthylcarbinol qui donne la stovaïne par benzylation, ont pu préparer la stovaïne droite et la stovaïne gauche. Il était tout à fait intéressant d'étudier les propriétés anesthésiques de ces deux corps nouveaux.

a) *Etude des anesthésies produites par la stovaïne droite et par la stovaïne gauche sur la cornée du lapin.* — Des solutions à 1 % ont été essayées par la méthode habituelle sur la cornée du lapin. Les deux corps ont une action faible, et qualitativement comparable à celle que produit la stovaïne racémique. Il est pourtant remarquable que ni la stovaïne droite, ni la stovaïne gauche, en solution à 1 %, n'ont produit d'irritation sur la cornée des animaux, alors que la stovaïne racémique, ordinaire, à la même dilution, produit une irritation assez nette. Notons que les solutions, faites au 1/100 dans une eau tridistillée de pH 6,2, ont toutes trois le même pH : 5,5-5,7, et toutes trois la même tension superficielle : 47 gouttes pour 2cc., au tonomètre de KOPAZEWSKI (132).

Voici les résultats obtenus sur une série de lapins jeunes, n'ayant jamais servi, très sensibles :

6 juillet 1927 :	chlorhydrate de cocaïne à 0 gr.	20 %.....	114
26 juin 1927 :	stovaïne droite à 1 gr.	%.....	65
30 juin 1927 :	chlorhydrate de cocaïne à 0 gr.	10 %.....	40
28 juin 1927 :	stovaïne gauche à 1 gr.	%.....	20

La stovaïne droite à 1 % est donc sensiblement équivalente au chlorhydrate de cocaïne à 0,13 %. Si l'on prend comme unité la valeur anesthésique du chlorhydrate de cocaïne, la stovaïne droite a la valeur 0,13, et la stovaïne gauche une valeur plus faible, difficile à fixer, mais en tout cas nettement inférieure à 0,10.

b) *Etude des anesthésies produites par les stovaïnes droite et gauche sur les fibres motrices du sciatique de grenouille (R. esculenta).* — Les remarques faites au sujet de la stovaïne racémique sont ici parfaitement valables.

1. *Action de la stovaïne droite à 0,05 % : inexcitabilité en 10 minutes.*

Action de la stovaïne droite à 0,02 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	62
2 ^e —	—	30
3 ^e —	—	22

Baisse moyenne de chronaxie 38 %.

Si l'on se reporte à la courbe 2, figure 13, page 112, on voit que la stovaïne droite à 0,02 % a sensiblement la même activité que le chlorhydrate de cocaïne à 0,09 %. Elle est donc 4,5 fois plus forte.

2. *Action de la stovaïne gauche à 0,10 % : inexcitabilité en 10 minutes.*

Action de la stovaïne gauche à 0,05 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	30
2 ^e	—	64
3 ^e	—	58

Baisse moyenne de chronaxie 50 %.

La stovaïne gauche à 0,05 % a donc la même activité que la solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,15. Elle est donc 3 fois plus active.

c) *Etude des anesthésies produites par les stovaïnes droite et gauche sur les fibres sensibles du sciatique de grenouille.*

1. *Action de la stovaïne droite à 0,005 %.*

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	51
2 ^e	—	50
3 ^e	—	23

Baisse moyenne de chronaxie 41 %.

La stovaïne droite à 0,005 % a donc la même activité que la solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,008 % (fig. 17, page 133). La stovaïne droite est donc 1,6 fois plus forte que le chlorhydrate de cocaïne.

2. *Action de la stovaïne gauche à 0,01 %.*

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	20
2 ^e	—	19
3 ^e	—	23

Baisse moyenne de chronaxie 20 %.

La stovaïne gauche à 0,01 % a donc la même activité que la solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,003 %. Si l'on prend le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne comme unité, la valeur de la stovaïne gauche sur les fibres sensibles du sciatique peut être exprimée par 0,3.

Il est ici spécialement intéressant de comparer l'activité qu'exercent les stovaïnes droite et gauche, sur le nerf sciatique moteur de grenouille, à l'activité que possèdent ces deux corps sur le sciatique sensitif.

On voit que pour obtenir une même action (baisse de chronaxie de 38 à 41 %), il faut pour la stovaïne droite une concentration de 0,02 % sur le nerf moteur, et de 0,005 % sur le nerf sensitif. On peut donc admettre que la stovaïne droite est sensiblement 4 fois plus active sur le nerf sensitif que sur le nerf moteur. Pour la stovaïne gauche les résultats obtenus, baisse de chronaxie de 50 % pour le nerf moteur et de 20 % pour le nerf

sensitif, sont trop éloignés pour que l'on puisse directement comparer les concentrations (0 gr. 05 et 0,01 %) nécessaires pour les obtenir. Pourtant en tenant compte des courbes d'action de la cocaïne, que nous avons présentées plus haut, on peut dire sans grande erreur qu'une baisse de chronaxie de 50 % sur le nerf sensitif serait provoquée avec une dose de stovaïne gauche 4 à 5 fois plus forte qu'une baisse de 20 %, soit 0 gr. 04 ou 0 gr. 05 %. On peut donc admettre que la stovaïne gauche agit presque aussi fortement sur le nerf moteur que sur le nerf sensitif. Cette constatation est très voisine de celles qu'ont faites, à propos de la stovaïne racémique, SANTESSON (232) puis BÖHMINGHAUS et KOCHMANN (25').

Le tableau suivant présente les valeurs relatives moyennes des stovaïnes droite et gauche sur les différents appareils nerveux, avec comparaison des valeurs de la stovaïne racémique.

*Valeurs relatives, moyennes, des stovaïnes
racémique, droite et gauche.*

(Le pouvoir anesthésique du Chte de cocaïne étant pris comme unité).

	Cornée (lapin)	Nerf moteur sciatique (grenouille)	Nerf sensitif sciatique (grenouille)	
Stovaïne racémique.	0,11	3,1	1	
Stovaïne droite	0,13	4,5	1,6	
Stovaïne gauche ...	<0,10	3	0,3	

On voit donc que les stovaïnes droite et gauche ont conservé les caractéristiques de la stovaïne racémique : faible action relative sur la cornée, forte action sur le nerf moteur, action moyenne sur le nerf sensitif.

Il apparaît aussi, ce qui est particulièrement intéressant, que sur tous les appareils nerveux la stovaïne droite est la plus forte. Sa supériorité n'est pas très grande sur la cornée et sur le nerf moteur, mais elle est nettement marquée, 5 fois plus, sur le nerf sensitif.

Il est intéressant de rappeler que les travaux de GOTTLIEB (89), sur les cocaïnes et pseudococaïnes, ont montré une activité plus grande pour la pseudococaïne droite. La pseudococaïne droite est sensiblement 4 fois plus active sur le nerf sensitif que la pseudococaïne gauche. Pourtant dans la série de la cocaïne ordinaire, c'est l'isomère gauche qui est légèrement plus actif. Et dans la série de la β eucaïne et de la β isoeucaïne, d'après H. KING (122), 1924, les isomères *d* et *l* ont sensiblement le même pouvoir anesthésique. Les faits, que nous signalons ici, ont une grosse importance tant pratique que théorique.

4° VALEURS ANESTHÉSIQUES DE LA BUTELLINE (BUTYNE).

a) *Etude des anesthésies produites par le sulfate de butelline¹ sur la cornée du lapin.* — Seul le sulfate de butelline est suffisamment soluble pour nous donner les concentrations nécessaires à cet essai. Une solution à 1 % est préparée de la façon suivante :

La butyne ou butelline a pour poids moléculaire 306. Le sulfate de butelline a pour poids moléculaire 355, sur lesquels il y a 98/2 de SO_4H^2 . Pour 1 gr. de sulfate de butelline il faut donc : $306/355 = 0,862$ de base butelline et 0,138 d'acide sulfurique. A 100 cc. d'eau tridistillée de pH 6,3 on ajoute 0 gr. 862 de butelline pulvérisée et 0 gr. 138 d'acide sulfurique. Après un contact de 24 heures, la dissolution est complète.

Les essais sur la cornée du lapin ont été faits comme d'habitude, les expériences ont porté sur des animaux ayant déjà été utilisés.

6 juillet 1927 : chlorhydrate de cocaïne à 1 %	301.
11 juillet 1927 : sulfate de butelline à 1 %	483
14 juillet 1927 : chlorhydrate de cocaïne à 4 %	537

La solution de sulfate de butelline à 1 % équivaut donc sensiblement à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 3,3 %. En prenant comme unité la valeur anesthésique du chlorhydrate de cocaïne le sulfate de butelline a la valeur 3,3².

Notons qu'il ne se produit, par contact de la solution de butelline avec la cornée, ni irritation, ni rougissement. L'anesthésie est complète dès la deuxième minute de l'essai, alors qu'avec le chlorhydrate de cocaïne il faut attendre quelquefois 4 ou 5 minutes. Le retour de l'excitabilité se fait régulièrement, comme pour la cocaïne.

1. La butelline (ou butyne aux Etats-Unis) est le paraaminobenzoate de di n butylaminopropanol.

Sa formule est : $\text{NH}_2-\text{C}_6\text{H}_4-\text{COO}-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{N}(\text{C}_4\text{H}_9)_2$.

Ce corps est l'homologue supérieur de la novocaïne. Elle possède, en plus, un chaînon $-\text{CH}_2-$. En outre les deux groupes C^2H_5 qui se trouvent dans la novocaïne sont remplacés par deux groupes C^4H_9 . — Elle a été préparée en 1920 par ROGERS ADAM et KAMM.

Le chlorhydrate, le bromhydrate, le nitrate sont relativement peu solubles dans l'eau. Le sulfate est très soluble.

2. Quelques essais sur la cornée du lapin ont été effectués par SARVONAT et THÉVENON (234) par la méthode que j'ai présentée. Voici les résultats trouvés par ces auteurs : « Il est possible d'admettre comme équivalents les concentrations de :

Butelline	0,26 % avec 56 excitations.
Cocaïne	0,50 % avec 60 excitations.

En prenant comme étalon le pouvoir anesthésique de la cocaïne évaluée à 100, nous concluons en établissant les valeurs respectives des anesthésiques en surface de la façon suivante :

Cocaïne	100
Butelline	250. »

Nous voyons que la valeur relative 2,5, que trouvent SARVONAT et THÉVENON, est assez voisine de la valeur 3,3 que nous avons nous-même trouvée.

b) *Etude des anesthésies produites par le chlorhydrate de butelline sur les fibres motrices du sciatique de grenouille (R. esculenta).* — Ici, les solutions utilisées sont suffisamment diluées pour que l'emploi du chlorhydrate de butelline soit possible. Une solution de 0 gr. 30 % a été préparée de la façon suivante. Le chlorhydrate de butelline ayant pour poids moléculaire 342,5, sur lesquels il y a 36 gr. 5 d'HCl, 0 gr. 268 de base ont été mis en présence de 0 gr. 095 d'acide chlorhydrique pur du Codex (soit 0 gr. 032 d'HCl) dans 90 cc. d'eau distillée. Après un contact suffisant pour que la dissolution soit complète, on ajoute 10 cc. de la solution mère, 10 fois concentrée, de RINGER. On dilue ensuite cette solution, qui contient 0 gr.30 %, selon les besoins, en maintenant toujours le pH 6,8.

Les modifications typiques de la chronaxie et de la rhéobase se produisent à des temps assez peu réguliers. La hausse de la rhéobase n'est généralement pas terminée au moment où se produit l'arrêt de la chronaxie. L'inexcitabilité se produit de façon assez irrégulière, quelquefois assez rapidement pour des dosés faibles.

Action du chlorhydrate de butelline à 0,10 % : inexcitabilité en 20 minutes.

Action du chlorhydrate de butelline à 0,05 % : inexcitabilité en 40 minutes.

Action du chlorhydrate de butelline à 0,03 % :

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	46
2 ^e —	—	55
3 ^e —	—	46

Baisse moyenne de chronaxie 49 %.

Si l'on se reporte à la courbe 2, fig. 13, page 112, on voit que le chlorhydrate de butelline à 0,03 % a la même activité que le chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 14. Le chlorhydrate de butelline est donc 4,7 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne sur le nerf moteur.

c) *Etude des anesthésies produites par le chlorhydrate de butelline sur les fibres sensibles du sciatique de grenouille (R. esculenta).*

Solution à 0,02 % : inexcitabilité en 5 minutes.

Solution à 0,01 % :

1 ^{re} expérience :	inexcitabilité en 10 minutes.	
2 ^e —	baisse de chronaxie %	63
3 ^e —	—	49

Baisse moyenne de chronaxie 56 %.

Si l'on se reporte à la courbe 17, page 133, on voit que le chlorhydrate de butelline à 0,01 % a la même activité que le chlorhydrate de cocaïne à 0,015 %. Si l'on prend comme unité la valeur du chlorhydrate de cocaïne, le chlorhydrate de butelline a donc la valeur 1,5.

Solution à 0,005 % :

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	31
2 ^e —	—	32
3 ^e —	—	49

Baisse moyenne de chronaxie 37 %.

La solution à 0 gr. 005 % a la même activité que le chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 007 %. Le chlorhydrate de butelline a donc la valeur 1,4, chiffre tout à fait voisin du précédent.

On voit, en comparant les titres des solutions utilisées, que le chlorhydrate de butelline est, lui aussi, plus actif sur les fibres sensibles que sur les fibres motrices. Il est entre 3 et 5 fois plus actif.

d) *Etude des anesthésies produites par le sulfate de butelline sur les fibres sensibles du lingual du chien.*

Solution à 0,05 (liquide de RINGER pour animaux à sang chaud, pH 6,8).

1 ^{re} expérience : baisse de chronaxie %	55
2 ^e — — — — —	23
3 ^e — — — — —	78
4 ^e — — — — —	43

Baisse moyenne de chronaxie 49.

Ce qui, d'après la courbe 18, p. 142, correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,062 %, ce qui donne au sulfate de butelline la valeur 1,2.

Il est intéressant de remarquer, ici aussi, que le lingual du chien est nettement moins sensible à l'action de la butelline que les fibres sensibles du sciatique de grenouille. Il faut pour obtenir le même effet utiliser une solution 5 à 10 fois plus forte, exactement comme pour la cocaïne, la stovaine, et la novocaïne.

Le tableau suivant présente les valeurs relatives, moyennes, de la butelline sur les différents appareils nerveux considérés.

Valeurs relatives moyennes de la butelline.

(Le pouvoir anesthésique du Ch^{te} de cocaïne est pris comme unité).

Cornée (lapin) sulfate	Nerf moteur sciatique (grenouille) chlorhydrate	Nerf sensitif sciatique (grenouille) chlorhydrate	Nerf sensitif lingual (chien) chlorhydrate
3,3	4,7	1,4	1,2

Nous avons donc affaire ici à un corps présentant des caractéristiques différentes de celles que nous avons constatées pour la novocaïne et les stovaines. Ces derniers corps étaient de très médiocres anesthésiques de surface. La butelline possède au contraire sur la cornée une force relativement très grande. En même temps, son activité sur le nerf moteur est considérable, son action sur le nerf sensitif, sciatique ou lingual, est nettement supérieure à celle du chlorhydrate de cocaïne.

Il est utile de connaître les travaux effectués par les autres auteurs sur ce corps, essayé à l'état de chlorhydrate ou de sulfate.

Sur la peau de grenouille, et en injections intradermiques sur l'homme, BONAR et SOLLMANN (26) trouvent pour la butyne une valeur 2 fois plus grande que pour la cocaïne.

Sur la cornée du lapin, BONAR et SOLLMANN (26) trouvent sensiblement la même valeur pour la butyne et pour la cocaïne ; *sur la cornée humaine* les mêmes auteurs trouvent pour la butyne une valeur 2 fois plus grande. BULSON (35) arrive au même résultat. SCHMITZ et LÆVENHART (240), aussi bien sur la cornée de lapin que sur la cornée humaine, admettent pour la butyne la valeur 1,4, si l'on donne 1 comme valeur à la cocaïne.

Sur le nerf moteur de grenouille, BONAR et SOLLMANN (26) trouvent pour la butyne une force 8 fois plus grande que pour la cocaïne.

Sur le nerf sensitif de grenouille, BONAR et SOLLMANN (26) trouvent pour la butyne une force 2 fois plus grande ; et SCHMITZ et LÆVENHARDT (240) trouvent une force 3 fois plus grande que celle de la cocaïne.

Nous voyons donc que les chiffres trouvés par les autres auteurs coïncident assez bien avec les chiffres que nous avons trouvés.

5^o VALEURS ANESTHÉSQUES DE LA TUTOCAÏNE¹.

a) *Etude des anesthésies produites par la tutocaïne sur la cornée du lapin*. — La solution de tutocaïne à 1 % n'a produit sur la cornée du lapin aucun rougissement, aucune irritation.

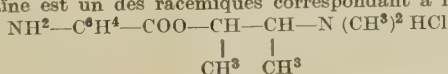
L'action produite est qualitativement semblable à celle que donne le chlorhydrate de cocaïne.

6 octobre 1927 : chlorhydrate de cocaïne	à 0,50 %		194
2 octobre 1927 : chlorhydrate de tutocaïne	à 1 %		226
4 octobre 1927 : chlorhydrate de cocaïne	à 1 %		367

La solution de chlorhydrate de tutocaïne à 1 % équivaut donc sensiblement à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,59 %. La tutocaïne a donc comme valeur relative : 0,59.

b) *Etude des anesthésies produites par la tutocaïne sur les fibres motrices du sciatique de grenouille (R. esculenta)*. — Les phénomènes constatés sont identiques à ceux qui se produisent sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. La baisse maximum de chronaxie, pour la concentration étudiée, se

1. La tutocaïne est un des racémiques correspondant à la formule :



C'est un chlorhydrate du paraaminobenzoyl-diméthylaminopropanol secondaire méthylié. Ce produit a été préparé en 1924 par les USINES BAYER.

produit régulièrement 10 ou 15 minutes après le début de l'action, la hausse de la rhéobase, assez forte (300 à 400 %), n'est généralement pas terminée à ce moment.

Action de la tutocaïne à 0 gr. 10 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	47
2 ^e —	—	44
3 ^e —	—	44

Baisse moyenne de chronaxie 45 %.

Ce qui, par la courbe 2, fig. 13, page 112, correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,12 %. Ce qui donne à la tutocaïne la valeur relative 1,2.

c) *Etude des anesthésies produites par la tutocaïne sur les fibres sensibles du sciatique de grenouille (R. esculenta).* — Baisse régulière de la chronaxie, arrêt de la baisse après 10 ou 20 minutes. Hausse régulière, faible, de la rhéobase, terminée généralement en même temps que la baisse de la chronaxie.

Action de la tutocaïne à 0 gr. 010 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	37
2 ^e —	—	45
3 ^e —	—	57

Baisse moyenne de chronaxie 46 %.

Ce qui, par la courbe 17, page 133, correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0 gr. 009 %. Ce qui donne une valeur relative de 0,9.

Action de la tutocaïne à 0 gr. 005 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	39
2 ^e —	—	33

Baisse moyenne de chronaxie 35 %.

Ce qui correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0 gr. 006 %. La tutocaïne a dans ce cas la valeur 1,2. Et, en prenant la moyenne des 2 chiffres : 0,9 et 1,2, on obtient la valeur relative 1,1.

La tutocaïne est, comme la plupart des corps précédents, nettement plus active sur le nerf sensitif que sur le nerf moteur. Elle produit le même effet avec des doses 10 fois moindres. Elle présente donc, à ce sujet, des propriétés très voisines de celles du chlorhydrate de cocaïne.

d) *Etude des anesthésies produites par la tutocaïne sur les fibres sensibles du lingual du chien.*

Action de la tutocaïne à 0,05 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	56
2 ^e —	—	58
3 ^e —	—	55

Baisse moyenne de chronaxie 56 %.

La partie de la courbe 18, page 142, où se trouve le point correspondant à cette baisse est trop voisine de la partie horizontale pour que les conclusions soient suffisamment exactes. Il est donc nécessaire d'effectuer une nouvelle expérience avec une concentration plus faible.

Action de la tutocaïne à 0,025 %.

1 ^{re} expérience : baisse de chronaxie %	51
2 ^e — — — — —	25
3 ^e — — — — —	43
4 ^e — — — — —	36

Baissé moyenne de chronaxie 38 %.

Ce qui correspond à une teneur en chlorhydrate de cocaïne de 0,039 %, ce qui donne pour la tutocaïne la valeur relative : 1,5.

Le lingual du chien est encore ici nettement moins sensible que le sciatique de grenouille. Les concentrations, pour produire le même effet, doivent être sensiblement multipliées par 5.

Le tableau suivant présente les valeurs relatives moyennes de la tutocaïne sur les différents appareils nerveux considérés.

Valeurs relatives, moyennes, de la tutocaïne.

(Le pouvoir anesthésique du Ch^{te} de cocaïne est pris comme unité).

Cornée (lapin)	Nerf moteur sciatique (grenouille)	Nerf sensitif sciatique (grenouille)	Nerf sensitif lingual (chien)
0,6	1,2	1,1	1,5

Nous avons donc affaire ici à un corps, d'action régulière, possédant une action très voisine de celle de la cocaïne, avec une légère supériorité sur les troncs nerveux, et une action un peu inférieure sur les muqueuses.

La plupart des essais effectués par les autres auteurs ont été obtenus par les méthodes qui étudient l'anesthésie en surface.

Méthode des injections intradermiques. Par cette méthode KOCHMANN (125) d'une part et WAGNER (288) d'autre part trouvent pour la tutocaïne une valeur 4 fois plus forte que pour la cocaïne.

Pourtant, TOMINAGA et HAYASCHI (273) trouvent pour la tutocaïne une activité nettement plus faible que pour la cocaïne, et de leur côté SCHULEMAN (245), BRAUN (33), puis SEIFFERT et ANTHON (249) notent un pouvoir anesthésique simplement 4 fois, ou même 3 fois, plus fort que celui de la novocaïne. Il suffit de se reporter aux essais effectués avec la novo-

caïne pour constater que les résultats trouvés par ces derniers auteurs ne cadrent pas du tout avec les résultats trouvés par KOCHMANN et WAGNER.

Sur la peau de grenouille, LACHE (140) trouve une activité 3 fois plus grande pour la tutocaïne que pour la cocaïne.

Sur la cornée du lapin, WAGNER (288) trouve une activité 4 fois plus grande pour la tutocaïne que pour la cocaïne. Mais TOMINAGA et HAYASCHI (273) trouvent pour la tutocaïne une activité nettement plus faible que pour la cocaïne et SCHULEMAN (245) une activité sensiblement 2 fois plus faible.

Sur le nerf moteur, BËHMINGHAUS et KOCHMANN (25') trouvent, après action de 12 heures, une activité 2 fois plus forte pour la tutocaïne que pour la cocaïne.

Sur le nerf sensitif, les deux mêmes auteurs, dans les mêmes conditions, trouvent pour la tutocaïne une action 1,3 fois plus forte.

On voit donc que ces essais, pourtant effectués presque tous en anesthésie de surface, sont loin d'être concordants. Remarquons que, d'après nos propres essais, si la tutocaïne présente une petite supériorité sur la cocaïne, c'est sur les troncs nerveux et non pas sur les muqueuses.

6° VALEURS ANESTHÉSQUES DU CHLORHYDRATE ET DU FORMIATE DE PSEUDOCAÏNE DROITE ¹ (ROQUES).

Nous avons eu à notre disposition deux sels de pseudococaïne droite. L'un formé avec un acide fort : chlorhydrate. L'autre formé avec un acide faible : formiate.

En dehors de l'intérêt que présente par elle-même la pseudococaïne droite, il était intéressant de connaître la valeur anesthésique de ces deux sels. Rappelons que d'après la théorie de O. Gros (94) c'est la base seule qui agit, et qui agit d'autant mieux qu'elle est libérée en quantité plus grande par hydrolyse du sel employé. Cet auteur a donc conseillé d'utiliser des sels d'acides faibles, facilement hydrolysables. Le formiate de pseudococaïne droite devrait donc être plus actif que le chlorhydrate.

a) *Etude des anesthésies produites par le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite sur la cornée du lapin.* — Le chlorhydrate de pseudococaïne droite, en solution à 1 %, ne produit aucune irritation de la cornée. Le formiate à la même concentration produit un rougissement très léger de la conjonctive, mais l'animal ne se débat pas. L'action produite est semblable à celle que donne le chlorhydrate de cocaïne.

1. La pseudococaïne droite est une méthylbenzoylpseudoecgonine. Elle a la même formule plane que la cocaïne naturelle ou cocaïne gauche. Elle en diffère d'une part par une isomérisie stéréochimique, et d'autre part par une isomérisie optique.

Elle a été préparée par R. WILLSTATTER (297-298-299) et ses collaborateurs BOMMER, WOLFES, MÖDER. Les USINES MERCK préparent le tartrate acide de pseudococaïne droite ou psicaïne qui répond à la formule $C^{17}H^{21}AzO^4C^4H^6O^6$.

29 avril 1927 : chlorhydrate de cocaïne	à 1 %.....	312
27 avril 1927 : chlorhydrate de pseudococaïne droite	à 1 %.....	301
4 juin 1927 : formiate de pseudococaïne droite	à 1 %.....	314
6 juin 1927 : chlorhydrate de cocaïne	à 1 %.....	301

On voit donc que le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite ont sensiblement la même force. Le formiate est pourtant légèrement plus fort. Leur force est dans ces premiers essais très voisine de celle du chlorhydrate de cocaïne.

Depuis ces essais, effectués en 1927, j'ai eu connaissance d'un travail effectué par LUIGI SALAZAR (230). Cet auteur a étudié, par la méthode même que j'ai décrite sur la cornée du lapin, la valeur anesthésique du *tartrate de pseudococaïne droite* ou *psicaïne* de MERCK. Après de très nombreuses expériences, parfaitement effectuées, il arrive à la conclusion que ce corps a un pouvoir anesthésique inférieur, sur la cornée, à celui du chlorhydrate de cocaïne. Il trouve comme valeur relative le chiffre 0,25.

Malgré que le corps étudié par LUIGI SALAZAR ne soit pas identique à ceux que j'ai étudiés, j'ai voulu que soient effectuées d'autres expériences.

Des essais nouveaux ont été effectués au laboratoire de M. le professeur TIFFENEAU. Les lapins utilisés étaient jeunes et n'avaient jamais servi.

Mai 1928.

Chlorhydrate de cocaïne	à 1 %	533
Chlorhydrate de pseudococaïne droite	à 1 %	454
Chlorhydrate de cocaïne	à 0,5 %	248

La solution de chlorhydrate de pseudococaïne droite à 1 % équivaut donc sensiblement à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 86 %. Sa force relative est donc 0,86.

Chlorhydrate de cocaïne	à 1 %	481
Formiate de pseudococaïne droite	à 1 %	406
Chlorhydrate de cocaïne	à 0,5 %	195

La solution de formiate de pseudococaïne droite à 1 % équivaut donc sensiblement à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 87 %. Sa force relative est donc 0,87.

On voit donc que ces nouvelles expériences, effectuées par d'autres, confirment mes propres expériences d'avril et juin 1927. Il me paraît certain que les deux sels de pseudococaïne sont moins actifs, mais légèrement moins, que le chlorhydrate de cocaïne sur la cornée du lapin. En tenant compte des expériences de 1927 et de 1928, on peut dire que les deux sels ont sensiblement la même valeur, avec prédominance très légère, cependant, pour le formiate.

Le résultat un peu différent, trouvé par LUIGI SALAZAR, peut s'expliquer parfaitement par la différence de l'acide salifiant la pseudococaïne droite, et par le fait qu'à poids égal de sel, la quantité de base dans la psicaïne est plus petite que dans les sels que j'ai étudiés.

b) *Etude des anesthésies produites par le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite sur les fibres motrices du sciatique de grenouille (R. esculenta).* — Les phénomènes constatés sont identiques à ceux qui se produisent sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. La baisse maximum de chronaxie, aux concentrations étudiées, est régulière mais assez lente, elle se produit au bout de 30 à 40 minutes ; la hausse de la rhéobase assez faible (100 à 200 %) est généralement terminée à ce moment.

1) *Action du chlorhydrate de pseudococaïne droite.*

1. Solution à 0,20 % : inexcitabilité en 15 minutes.
2. Solution à 0,10 % : inexcitabilité en 10 minutes.
3. Solution à 0,05 % : inexcitabilité en 30 minutes.
4. Solution à 0,03 % : inexcitabilité en 30 minutes.
5. Solution à 0,01 % : baisse de chronaxie % : 70.
6. Solution à 0,005 % :

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	45
2 ^e —	—	40

Baisse moyenne de chronaxie 42,5 %.

Ce qui, en considérant la courbe 2, fig. 13, page 112, correspond à une solution de chlorhydrate de cocaïne de 0 gr. 10 %.

Le chlorhydrate de pseudococaïne droite est donc sensiblement 20 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne.

2) *Action du formiate de pseudococaïne droite.*

Solution à 0 gr. 005 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	52
2 ^e —	—	52
3 ^e —	—	41

Baisse de chronaxie moyenne : 48 %.

Ce qui, par la même courbe, correspond à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0,13 %. Le formiate de pseudococaïne est donc sensiblement 26 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne.

c) *Etude des anesthésies produites par le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite sur les fibres sensitives du sciatique de grenouille (R. esculenta).* — Les remarques faites au sujet de l'action sur les fibres motrices s'appliquent ici aussi.

1) *Action du chlorhydrate de pseudococaïne droite.*

Solution à 0 gr. 005 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	44
2 ^e —	—	55
3 ^e —	—	63

Baisse moyenne de chronaxie : 54 %.

Ce qui, par la courbe 17, page 133, correspond à une solution de chlo-

rhydrate de cocaïne à 0,013 %. Le chlorhydrate de pseudococaïne est donc 2,6 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne sur le nerf sensitif.

2) Action du formiate de pseudococaïne droite.

Solution à 0 gr. 005 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	56
2 ^e	—	52
3 ^e	—	42

Baisse moyenne de chronaxie : 50 %.

Ce qui, par la courbe 18, page 142, correspond à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 011 %. Le formiate de pseudococaïne droite est donc 2,2 fois plus fort que le chlorhydrate de cocaïne sur le nerf sensitif.

Il est curieux de constater l'activité très grande que présentent les sels de pseudococaïne droite sur les fibres motrices de *Rana esculenta*. Les concentrations qui produisent le même effet sont les mêmes pour le nerf moteur et pour le nerf sensitif. Les deux sels ont donc sensiblement la même activité sur les deux sortes de fibres, alors que presque tous les corps précédemment étudiés se sont montrés plus actifs sur les fibres sensitives.

Il est très intéressant de faire remarquer à ce propos combien nos résultats diffèrent de ceux que viennent d'apporter tout dernièrement (avril 1929) BOEHMINGHAUS et KOCHMANN (25'). Ces deux auteurs ont, il est vrai, étudié la psicaïne et utilisé *Rana temporaria*. Pourtant la psicaïne ne doit pas présenter une différence très grande avec les corps que nous avons nous-même étudiés, et *Rana temporaria* ne doit pas réagir de façon si différente de *Rana esculenta* que nous avons nous-même employée. Utilisant leur méthode de 12 et de 24 heures déjà examinée page 63, les deux auteurs allemands trouvent les chiffres suivants : Pour paralyser les fibres motrices du sciatique de *Rana temporaria*, en 12 heures, il faut une concentration limite de psicaïne de 0,25 %. Pour les fibres sensitives il suffit d'une concentration limite de 0,01 %. Il est vrai qu'après une action de 24 heures, les concentrations deviennent pour les fibres motrices 0,025 % et demeurent à 0,01 pour les fibres sensitives. Il n'en reste pas moins que les auteurs allemands, faisant fond, particulièrement, sur les deux premiers chiffres, admettent qu'il faut, pour produire la même action, une dose 25 fois plus forte sur le nerf moteur que sur le nerf sensitif.

Nous avons déjà vu quelles critiques, importantes, on pouvait faire à la méthode des deux auteurs allemands, particulièrement à propos des temps d'essais aussi longs que 12 et 24 heures. Nous avons dit que ce choix, à notre avis, nuisait à l'exactitude de la méthode, méthode par ailleurs fort bien étudiée. Le fait que nous avons trouvé une action relativement forte, sur le nerf moteur, avec des concentrations, en sels de pseudococaïne droite, de 0 gr. 005 %, nous fait penser, encore avec plus de force, que les concentrations de 0 gr. 25 % (50 fois plus grande), étudiées par les auteurs allemands, doivent amener très rapidement de fortes modifications du phénomène anesthésique. Il en résulte, à notre avis, que les essais effectués au

bout de 12 heures, ou au bout de 24 heures, ne peuvent donner que des renseignements peu utilisables pour l'étude du phénomène anesthésique pur.

Enfin il nous semble assez difficile de concilier les phénomènes suivants qui résulteraient des chiffres donnés par les auteurs allemands : une solution à 0 gr. 25 % de psicaïne est capable de paralyser les fibres motrices du sciatique de *Rana temporaria* en 35 à 40 minutes (9^e ligne du tableau 2 donné par les auteurs). Cette même solution à 0 gr. 25 % est encore la solution limite nécessaire pour effectuer la même action en 12 heures (tableau 1). Brusquement, entre la 12^e et la 24^e heure, la concentration limite s'abaisse de 10 fois, passant de 0 gr. 25 à 0 gr. 025 %. Il faudrait donc supposer pour la psicaïne, d'une part une lenteur d'action, d'autre part une irrégularité dans cette action vraiment tout à fait anormales, n'existant du reste que pour le nerf moteur, et ne se retrouvant, à aucun degré, d'après les chiffres mêmes des auteurs, pour aucun autre anesthésique local.

d) *Etude des anesthésies produites par le chlorhydrate de pseudococaïne droite sur les fibres sensibles du lingual du chien.*

Solution à 0,02 %.

1 ^{re} expérience :	baisse de chronaxie %	28
2 ^e	—	56
3 ^e	—	59

Baisse moyenne de chronaxie : 47 %.

Ce qui, en considérant la courbe 18, page 142, correspond à une solution de chlorhydrate de cocaïne à 0 gr. 06 %. Ce qui donne le chiffre 3 comme valeur relative du chlorhydrate de pseudococaïne droite. L'action sur le nerf lingual se produit régulièrement, la baisse maximum apparaît au bout de 15 à 20 minutes, la hausse de la rhéobase est arrêtée à ce moment à une valeur assez élevée : 150 à 250 %.

Il est intéressant de constater qu'il faut, ici aussi, pour obtenir des résultats comparables, utiliser des concentrations sensiblement 5 fois plus fortes sur les fibres sensibles du lingual que sur les fibres sensibles du sciatique de grenouille.

Valeurs relatives, moyennes, des sels de la pseudococaïne droite (ROQUES).

(Le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne est pris comme unité)

	Cornée (lapin)	Nerf moteur sciatique (grenouille)	Nerf sensitif sciatique (grenouille)	Nerf sensitif lingual (chien)
Chlorhydrate de pseudococaïne droite	0,8	20	2,6	3
Formiate de pseudococaïne droite	0,8	26	2,2	

Le tableau précédent présente les valeurs relatives anesthésiques moyennes, du chlorhydrate et du formiate de pseudococaïne droite (ROQUES) sur les différents appareils nerveux considérés.

On voit donc que ces corps présentent à peu près les mêmes propriétés : presque aussi actifs que la cocaïne sur la cornée, ils sont extrêmement actifs sur le nerf moteur, et nettement plus actifs que la cocaïne sur le nerf sensitif.

Il est curieux de constater que les deux sels ont sensiblement les mêmes pouvoirs relatifs ; sur la cornée, et sur le nerf moteur il semble que c'est le formiate qui l'emporte, sur le nerf sensitif il semble que c'est le chlorhydrate. A vrai dire les différences trouvées ne dépassent pas les erreurs possibles. Nous considérerons donc ces deux corps comme très voisins.

Ainsi, dans ce cas particulier, les idées de O. GROS (94) ne semblent pas être nettement confirmées. Pourtant nous avons vu que la carbaïne, qui est, d'après M. VINCENT (284), du carbonate de novocaïne, est nettement plus active (6 fois) sur la cornée que le chlorhydrate de novocaïne, sel officinal.

Nous pensons, comme nous l'avons montré dans un autre travail, que l'on approcherait plus près de la vérité en considérant non pas seulement la force ou la faiblesse de l'acide salifiant, mais en mesurant simplement le pH final de la solution. Ce pH final dépend d'autres causes que de la force de l'acide, il dépend, en même temps, de la force de la base, de la stabilité (décomposition, volatilisation, précipitation...) des deux composants. Il est particulièrement intéressant quand il est plus grand que 7. J'ai en effet montré qu'au-dessous du point neutre l'augmentation du pH modifie relativement peu le pouvoir anesthésique.

Voici les pH des 4 corps envisagés, mesurés d'après la méthode de CLARK et LUBS, et celle de MICHAELIS. Les solutions étaient faites dans une eau tridistillée de pH 6,3.

Chlorhydrate de pseudococaïne droite à 1 %	pH 5,2
Formiate de pseudococaïne droite à 1 %	pH 5,6
Chlorhydrate de novocaïne, officinal, à 1 %	pH 6,2
Carbaïne de M. VINCENT (284), à 1 %	pH 8

On voit que les pH des solutions de chlorhydrate et de formiate de pseudococaïne droite sont très voisins et tous les deux plus petits que 7, alors que les pH des solutions de chlorhydrate de novocaïne et de carbaïne sont très différents, le pH de cette dernière solution étant, de plus, notablement plus grand que 7.

Il est intéressant d'étudier, ici aussi, les travaux effectués par les autres auteurs. Nous devons cependant faire encore remarquer que nos propres essais ont porté sur des sels différents, au moins par l'acide, du sel (tartrate de pseudococaïne droite ou psicaïne) étudié par tous les autres auteurs.

Nous pouvons cependant, avec cette restriction, comparer leurs résultats aux nôtres.

En injections intradermiques, WAGNER (288) et, de leur côté, TOMINAGA et HAYASCHI (273) trouvent pour la psicaïne une activité légèrement inférieure à celle de la cocaïne: KOCHMANN (125) trouve une activité égale aux trois quarts de celle de la cocaïne.

Sur la peau de grenouille, LACHE (140) trouve pour la psicaïne une action légèrement supérieure à celle de la cocaïne. GOTTLIEB (89) trouve une action égale, et CARBONARO (39) une action inférieure pour la psicaïne.

Sur la cornée, CARBONARO (39) trouve pour la cocaïne une action plus rapide et plus longue que pour la psicaïne. ANTONIO CORRADO (53) trouve de même une activité plus forte pour la cocaïne. De leur côté, GOTTLIEB (89) puis WAGNER (288), puis TOMINAGA et HAYASCHI (273) trouvent pour les deux corps des activités sensiblement égales.

Sur les nerfs moteurs, BÖHMINGHAUS et KOCHMANN (25') trouvent, après action de 12 heures, une activité 5 fois plus faible pour la psicaïne que pour la cocaïne. Nous avons vu, plus haut, les remarques que l'on peut faire à propos de la méthode utilisée.

Sur les nerfs sensitifs, GOTTLIEB (89) trouve une activité sensiblement 2 fois plus forte pour la psicaïne que pour la cocaïne ordinaire. BÖHMINGHAUS et KOCHMANN (25') trouvent, après action de 12 heures, une activité semblable pour les deux corps.

Nous pouvons maintenant réunir et comparer entre eux tous les résultats obtenus. Dans le tableau suivant, à côté des valeurs relatives pondérales, que nous venons de mesurer, nous donnons, pour suivre l'habitude des auteurs étrangers, les valeurs relatives moléculaires déduites des précédentes. Ces derniers chiffres peuvent dans certains cas, dans l'étude de plusieurs corps d'une même série chimique par exemple, présenter, au point de vue théorique, quelque intérêt. Ici ils ne présentent pas plus d'intérêt théorique, et sont moins intéressants au point de vue pratique, que les résultats directement trouvés.

En disant que la novocaïne a comme *valeur relative pondérale*, sur le nerf sciatique moteur de grenouille, la valeur 5, nous voulons dire que de deux solutions, l'une de novocaïne, l'autre de chlorhydrate de cocaïne, faites à *concentrations égales en poids*, la solution de novocaïne est 5 fois plus active que celle de chlorhydrate de cocaïne. En disant que la novocaïne a comme *valeur relative moléculaire* la valeur 4, nous voulons dire que des deux solutions faites à la *même concentration moléculaire* (décinormales...) la solution de novocaïne est 4 fois plus active que celle de chlorhydrate de cocaïne.

Pour transformer les valeurs relatives pondérales en valeurs relatives

Valeurs relatives, moyennes, des corps étudiés sur les différents appareils nerveux.

Le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne est pris comme unité.

Substance	Origine	Poids moléculaire	Cornée (lapin)		Nerf moteur (sciatique de grenouille)		Nerf sensitif (sciatique de grenouille)		Nerf sensitif (lingual de chien)	
			Valeur relative pondérale	Valeur relative moléculaire	Valeur relative pondérale	Valeur relative moléculaire	Valeur relative pondérale	Valeur relative moléculaire	Valeur relative pondérale	Valeur relative moléculaire
Cocaïne (chlorhydrate),.....	officiel	339,5	1	1	1	1	1	1	1	1
Novocaïne (chlorhydrate),.....	officiel	272,5	0,07	0,05	5	4	0,7	0,5	0,8	0,6
Stovaïne r. (chlorhydrate),....	officiel	271,5	0,11	0,08	3,1	2,4	1	0,8	0,8	0,6
Stovaïne dr. (chlorhydrate),....	E. Fourneau	271,5	0,13	0,10	4,5	3,5	1,6	1,2		
Stovaïne g. (chlorhydrate),....	E. Fourneau	271,5	< 0,10	< 0,08	3	2,3	0,3	0,2		
Butelline (sulfate),.....	Usines du Rhône	355	3,3	3,4	4,7	4,7	1,4	1,4	1,2	1,2
Tutocaïne (chlorhydrate),.....	Bayer	272,5	0,6	0,5	1,2	1	1,1	0,8	1,5	1,2
Pseudococaïne dr. (chlorhydrate),.....	Roques	339,5	0,8	0,8	20	20	2,6	2,6	3	3
Pseudococaïne dr. (formiate),...	Roques	349	0,8	0,8	26	26	2,2	2,2		

moléculaires, le pouvoir anesthésique du chlorhydrate de cocaïne étant toujours pris comme unité, il suffit d'appliquer la formule suivante :

$$x = \frac{a \times pm}{339,5}$$

ou : x = valeur relative moléculaire.

a = valeur relative pondérale.

pm = poids moléculaire du corps étudié.

339,5 = poids moléculaire du chlorhydrate de cocaïne.

L'examen de ces chiffres relatifs permet de mettre en évidence quelques faits intéressants.

Si l'on ordonne ces différents corps selon leur activité sur les différents appareils nerveux on obtient les tableaux suivants :

1° *Activité sur la cornée (lapin).*

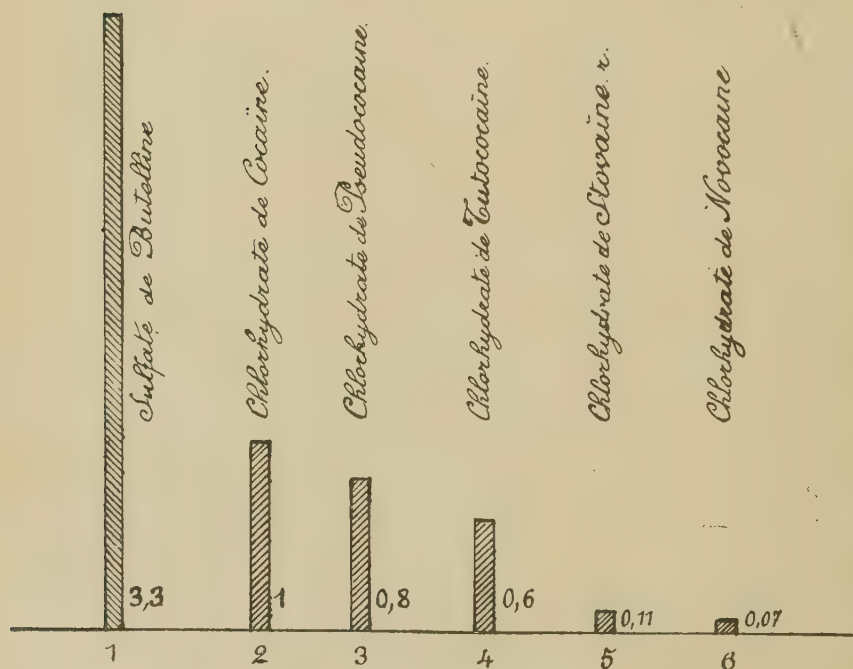
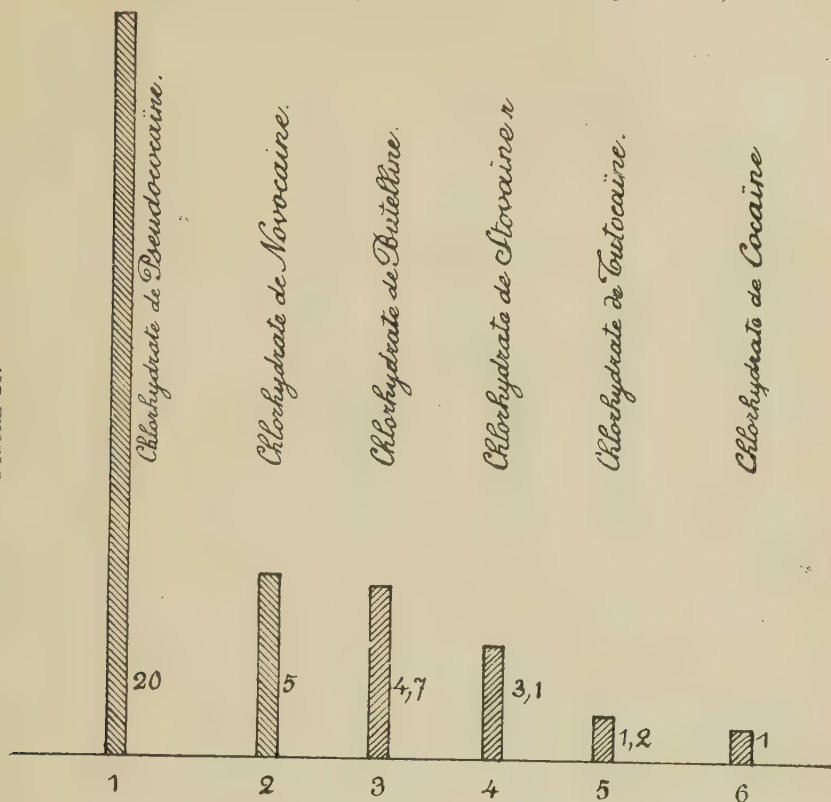


FIGURE 20.

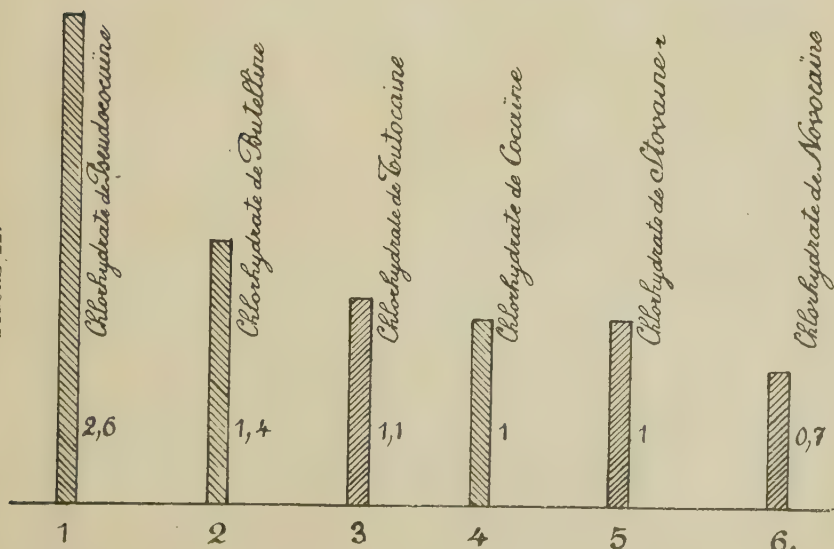
2° Activité sur le nerf moteur (sciatique de grenouille).

FIGURE 21.



3° Activité sur le nerf sensitif (sciatique de grenouille).

FIGURE 22.



4° Activité sur le nerf sensitif (lingual de chien).

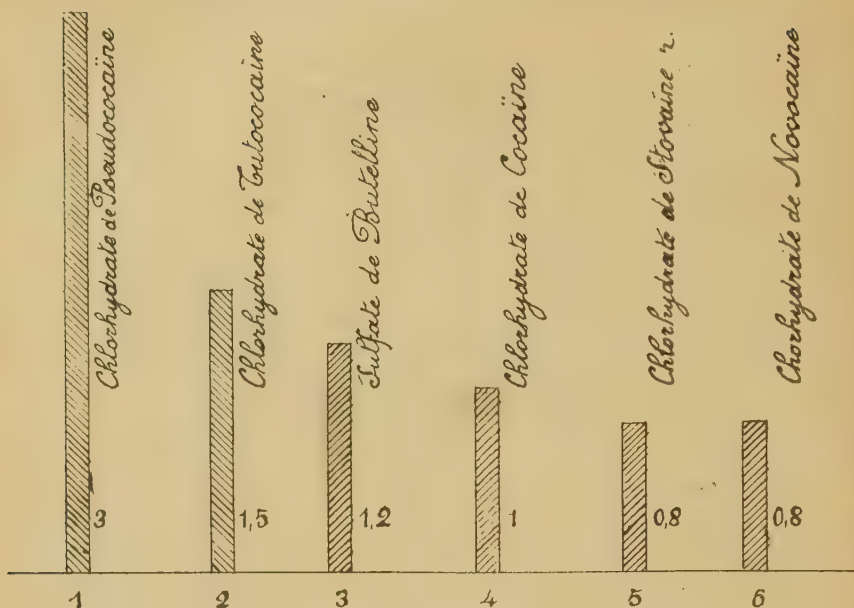


FIGURE 23.

Nous voyons que :

1° l'ordre et les différences d'activité sont sensiblement les mêmes sur le nerf sensitif sciatique de grenouille et sur le nerf sensitif lingual de chien ;

2° suivant que l'on considère les résultats sur la cornée, sur le nerf moteur et sur le nerf sensitif l'ordre est tout à fait différent. Les trois appareils nerveux considérés réagissent donc de façons toutes différentes aux mêmes substances. Il en résulte que la division entre anesthésiques de surface et anesthésiques de conduction, faite par FROMHERZ (80), est très juste mais n'est pas suffisante. Il importe de préciser si cette conduction est sensitive ou motrice. Il en résulte enfin que pour connaître le pouvoir anesthésique d'un produit on ne peut se borner à étudier son action sur un seul appareil nerveux, et qu'en particulier on ne peut se borner à étudier son action sur le nerf moteur ;

3° il est intéressant de remarquer que, pour la cornée et le nerf moteur, il existe de très grandes différences d'action entre les substances : sur la cornée le corps le plus actif a une action 47 fois plus forte que le corps le plus faible. Sur le nerf moteur, nous avons une différence de 1 à 26.

Pour les deux nerfs sensitifs, au contraire, il y a peu de différence entre l'activité des corps étudiés. Pour le sciatique de grenouille, et aussi pour le lingual de chien, les activités vont de 1 à 37.

Pour terminer nous allons considérer non plus les valeurs relatives mais

les chiffres mêmes trouvés dans nos essais. Nous retrouverons évidemment certains des résultats que nous venons d'exposer. D'autres résultats tout aussi importants apparaîtront plus clairement.

Dans le tableau suivant nous donnons pour chacune des substances, et pour chacun des appareils nerveux considérés, d'une part le titre % des solutions étudiées, et d'autre part les résultats obtenus : nombre d'excitations au crin, et pourcentage de baisse de la chronaxie.

Concentrations actives sur les différents appareils nerveux.

	Cornée		Nerf moteur (sciatique de grenouille)		Nerf sensitif (sciatique de grenouille)		Nerf sensitif (lingual de chien)	
	Titre %	Chiffre moyen ² (lapins non accoutum. séries différentes)	Titre %	Baisse % de chro- naxie	Titre %	Baisse % de chro- naxie	Titre %	Baisse % de chro- naxie
Chte de cocaïne ¹	1	312	0,10	42	0,010 0,007	53 43	0,12 0,06	55 48
Chte de novocaïne	5	26	0,02	39	0,02 0,01	55 42	0,05	40
Chte de stovaine racémi- que	1	40	0,10 0,05	61 52	0,01 0,005	45 36	0,05	38
Chte de stovaine droite .	1	65	0,02	38	0,005	41		
Chte de stovaine gauche.	1	20	0,05	50	0,01	20		
Ste et Chte de butelline .	1	483	0,03	49	0,01 0,005	56 37	0,05	49
Chte de tutocaïne	1	226	0,10	45	0,01 0,005	46 35	0,05 0,025	56 38
Chte de pseudococaïne droite	1	301	0,005	42	0,005	54	0,02	47
Form. de pseudococaïne droite	1	314	0,005	48	0,005	50		

De l'examen de ce tableau nous pouvons tirer les conclusions suivantes :

a) Si nous comparons les titres des solutions utilisées sur la cornée et les titres des solutions utilisées sur les nerfs, nous constatons que les premiers sont tous plus élevés que les seconds. Certes nous n'agissons pas de

1. Les chiffres donnés ici pour le chlorhydrate de cocaïne sont là à simple titre d'indication. L'expérience citée pour la cornée est celle du 29 avril 1927.

2. Rappelons qu'il n'est pas possible de tirer directement de la comparaison des nombres d'excitations au crin des indications absolues sur la valeur des corps,

même façon dans l'un et l'autre cas (voir page 146), mais les différences sont telles qu'il nous est permis de considérer comme exacte la remarque précédente. Certains résultats trouvés par SOLLMANN (260), à l'aide de sa méthode des instillations répétées, viennent du reste à l'appui de cette constatation. *Nous pouvons donc dire que tous les anesthésiques locaux sont plus actifs sur les nerfs dénudés que sur la cornée.*

Ce fait s'explique facilement, car sur les muqueuses, et la cornée en particulier, l'anesthésique doit, avant d'agir, traverser l'épithélium d'enveloppe. Une certaine partie de l'anesthésique employé ne réussit pas à traverser, une autre partie reste probablement fixée sur les cellules épithéliales, de sorte qu'il n'y a vraisemblablement qu'une fraction minime qui réussit à atteindre la terminaison nerveuse, fibrillaire, intraépithéliale. De plus, dans l'essai sur la cornée, les échanges cellulaires, la circulation des humeurs et du sang, entraînent loin de l'élément nerveux une autre partie encore de la substance anesthésique.

Il y a donc du fait de l'épithélium protecteur des muqueuses une différence notable entre *anesthésie de surface* et *anesthésie de conduction*. Mais, de plus, si pour certains corps la barrière épithéliale est facilement franchie, pour d'autres, comme la novocaïne, elle continue un obstacle très grand.

Il suffit de mettre sur un œil de lapin deux gouttes de solution de cocaïne et sur un autre deux gouttes de solution de novocaïne pour constater qu'il existe une différence nette dans la rapidité de l'absorption. La solution de novocaïne s'absorbe bien moins vite¹. Nous aurons donc des corps qui pourront, d'une façon relativement facile, atteindre les terminaisons nerveuses sous-jacentes ; ils seront de bons anesthésiques de surface (butelline, cocaïne). Et nous aurons d'autres corps qui ne pourront traverser que difficilement la barrière épithéliale ; ils seront de mauvais anesthésiques de surface (novocaïne). Ceci n'empêchera d'ailleurs pas ces derniers corps d'agir fortement quand ils seront au contact direct des éléments nerveux.

Ces constatations ont été exprimées nettement, d'abord par FROMHERZ (80) puis par SOLLMANN (261). Ces auteurs admettent, et surtout le premier, que la différence entre bons et mauvais anesthésiques de surface tient plus encore à la désintoxication du fait de l'organisme qu'à l'obstacle épithélial.

1. Il est intéressant de signaler que JUTAKA SAITO (229), 1924, a trouvé que la muqueuse vésicale résorbe bien plus facilement la cocaïne que la novocaïne : en 3 heures, 45 % de la cocaïne sont résorbés, alors que 15 % seulement de la novocaïne ont été absorbés. Ces constatations concordent avec des essais antérieurs de SOLLMANN (263), 1918, faits sur l'urèthre de chien. De plus JUTAKA SAITO a constaté que l'alcalinisation faible des solutions augmente notablement la résorption des anesthésiques.

Les essais de YUMIKURA (305), 1925, apportent, à propos de la pénétration des substances anesthésiques des éléments intéressants. Cet auteur a étudié la pénétration de diverses substances anesthésiques, en solutions aqueuses additionnées, ou non, d'alcali, dans des gels additionnés, ou non, de lécithine. Notons simplement que la novocaïne paraît pénétrer assez rapidement dans les gels, surtout quand ils sont additionnés de lécithine, mais que la quantité totale absorbée est pour la novocaïne plus faible que pour la cocaïne. Remarquons que, dans ces expériences, les conditions paraissent plutôt voisines de celles que nous trouvons dans l'étude des nerfs, que de celles que nous avons rencontrées en étudiant les muqueuses.

Ce qui ferait, d'après FROMHERZ, de la novocaïne un mauvais anesthésique des muqueuses, c'est évidemment qu'elle s'absorbe mal, mais c'est surtout que sa diffusibilité serait très grande, qu'elle serait rapidement emportée loin de l'élément nerveux touché ou qu'elle serait détruite plus vite par l'organisme.

Nous serions, au contraire, tenté de croire que l'obstacle épithélial joue le rôle principal. Nous savons en effet, tant par nos propres constatations que par les constatations de JUTAKA SAITO (229) et de SOLLMANN, à quel point la novocaïne s'absorbe plus lentement que la cocaïne. Nous savons de plus qu'en alcalinisant une solution de novocaïne nous facilitons, et de façon visible, sa pénétration, et que nous constatons en même temps une anesthésie plus forte et plus prolongée. Enfin, nous voyons, dans certaines expériences de SOLLMANN, que le pouvoir anesthésique relatif de la novocaïne, sur la peau de grenouille, augmente nettement avec la durée du contact.

Quoi qu'il en soit, il est indiscutable qu'un bon anesthésique de conduction n'est pas toujours un bon anesthésique de surface. Ce fait, admis depuis peu de temps au laboratoire, est loin d'être nouveau en clinique.

b) Considérons maintenant les titres des solutions donnant, d'une part pour les fibres motrices, d'autre part pour les fibres sensibles du sciatique, la même baisse de chronaxie. Nous constatons les faits suivants :

Pour obtenir une baisse de chronaxie de 42-43 %, il faut, pour le chlorhydrate de cocaïne, une concentration de 0 gr. 10 % sur le nerf moteur, alors qu'il suffit de 0 gr. 007 % sur le nerf sensitif. *Le chlorhydrate de cocaïne est donc sensiblement 14 fois plus actif sur les fibres sensibles que sur les fibres motrices du même nerf mixte*¹.

Un raisonnement analogue montre que :

Le Chte de novocaïne est sensiblement 2 à 3 fois plus actif sur les fibres sensit.

—	stovaïne r.	—	3 à 4	—	—
—	stovaïne dr.	—	4	—	—
—	butelline	—	3 à 5	—	—
—	tutocaïne	—	10	—	—

et le chlorhydrate de stovaïne gauche ainsi que le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite sont presque aussi actifs sur le nerf moteur que sur le nerf sensitif.

On voit donc que cette différence d'activité en faveur des fibres sensibles est extrêmement variable : presque inexistante pour le chlorhydrate de stovaïne gauche et pour le formiate et le chlorhydrate de pseudococaïne droite, elle est à son maximum pour le chlorhydrate de cocaïne ordinaire. Il apparaît, ici, avec évidence, ce que nous avons à plusieurs reprises signalé : qu'il est impossible de conclure de l'effet sur le nerf moteur à l'effet sur le nerf sensitif.

1. En se reportant aux constatations générales faites aux pages 143 à 145 on voit que le chlorhydrate de cocaïne est même 15 fois plus actif sur les fibres sensibles que sur les fibres motrices.

De plus, en reprenant tous ces faits, on constate : 1° qu'en règle générale, pour un même corps, l'action est dissemblable sur les deux sortes de fibres, l'activité étant presque toujours plus grande pour les fibres sensibles ; 2° que cette différence d'activité, comme nous venons de le voir, est très variable, qu'elle varie non seulement quand on passe d'un corps à l'autre de formule chimique complètement différente, mais qu'elle varie encore quand on passe d'un corps à son isomère stéréochimique (chlorhydrate de cocaïne et chlorhydrate de pseudococaïne), et même quand on passe d'un corps à son isomère optique (chlorhydrate de stovaïne droite et chlorhydrate de stovaïne gauche). Pour expliquer ces faits il semble que l'on puisse admettre qu'il y a, entre les deux sortes de fibres, une différence de constitution, différence chimique ou même différence physique. Pourtant le fait que les fibres sensibles ont été essayées en liaison avec les centres, alors que les fibres motrices ont été essayées après séparation des centres, oblige à envisager une différence possible d'ordre physiologique.

c) Si nous comparons entre eux les titres des solutions qui présentent à peu près la même activité sur les fibres sensibles du sciatique de grenouille et sur les fibres sensibles du lingual du chien, nous constatons les faits suivants :

Le chlorhydrate de cocaïne, comme nous l'avons vu aux pages 143 à 145, est sensiblement 7 fois plus actif sur les fibres sensibles du sciatique que sur celles du lingual.

Le chlorhydrate de novocaïne est plus de 5 fois plus actif sur le sciatique.

Le chlorhydrate de stovaïne est un peu moins de 10 fois plus actif.

La butelline est de 5 à 10 fois plus active.

Le chlorhydrate de tutocaïne est sensiblement 5 fois plus actif.

Le chlorhydrate de pseudococaïne droite est aussi, sensiblement, 5 fois plus actif.

On voit donc que les corps étudiés sont régulièrement plus actifs sur le nerf sensitif sciatique que sur le nerf sensitif lingual. Ils le sont toujours entre 5 et 10 fois, et, cette fois, les différences sont de l'ordre des erreurs d'expérience. On peut donc dire que l'action sur les deux nerfs est sinon semblable, tout au moins parallèle. Les résultats relatifs trouvés sur l'un seront valables pour l'autre. Il est donc probable que les deux nerfs ont même constitution chimique et qu'ils ne diffèrent que par le nombre de fibres ou encore par d'autres dispositions anatomiques ou physiologiques, comme par exemple un mode d'accord avec les centres plus parfait pour le lingual, nerf non itératif.

CONCLUSIONS

1. Quatre méthodes ont été mises au point dans ce travail. La première, qui utilise la cornée du lapin, a pour but l'étude des anesthésies produites sur les terminaisons nerveuses sensibles incluses dans un épithélium. La seconde, qui s'adresse aux fibres motrices du sciatique de grenouille, la troisième, qui utilise les fibres sensibles du même nerf, la quatrième, qui s'adresse aux fibres du lingual, tronc sensitif du réflexe linguo-maxillaire, ont pour but l'étude des anesthésies produites par contact direct avec les troncs nerveux. Dans ces trois dernières méthodes on a appliqué les données récentes sur l'excitabilité nerveuse, déterminée par ses deux paramètres, la rhéobase et la chronaxie.

2. Les principes sur lesquels ont été fondées ces méthodes ont été longuement exposés, et les techniques ont été décrites avec détails.

3. La valeur de ces méthodes a été éprouvée par des essais préalables qui ont conduit à admettre une erreur relative limite voisine de 20 %. Les méthodes proposées, lorsqu'elles sont effectuées par des mains exercées, sont donc au moins aussi exactes que la plupart des autres méthodes pharmacologiques ; elles ont été d'ailleurs utilisées avec succès par d'autres auteurs, français ou étrangers.

4. Un certain nombre de substances ont été étudiées comparativement avec la cocaïne. Les résultats numériques concernant ces essais ont été exposés. Ils conduisent aux conclusions théoriques résumées ci-après.

Ces résultats numériques ne sauraient par eux-mêmes donner une connaissance absolue de la valeur du corps étudié. D'autres propriétés interviennent que nous examinerons ailleurs ; ce sont notamment les propriétés toxiques, irritantes et caustiques.

5. Tous les anesthésiques locaux, examinés dans ce travail (chlorhydrates de cocaïne, de pseudococaïne droite, de novocaïne, de stovaïne racémique, de stovaïne droite, de stovaïne gauche, de butelline, de tutocaïne, sulfate de butelline, formiate de pseudococaïne droite) sont plus actifs sur les troncs nerveux que sur la cornée.

Certains d'entre eux, comme la novocaïne et la stovaïne, sont même très peu anesthésiants pour la cornée, alors qu'ils possèdent sur les troncs nerveux un pouvoir anesthésique nettement marqué. Ce sont de bons anesthésiques de conduction, mais de faibles anesthésiques de surface.

6. Les deux nerfs sensitifs étudiés, le sciatique de grenouille et le lingual du chien, bien que d'espèce animale différente, réagissent de façon parallèle à l'action des différents anesthésiques locaux. Ceux-ci se montrent, régu-

lièrement, 5 à 10 fois plus actifs sur le sciatique que sur le lingual. Cette constatation conduit à penser qu'entre ces deux sortes de fibres sensibles, il n'y a qu'une différence anatomique (grosseur des fibres, situation, nombre) ou qu'une différence physiologique (liaison isochrone ou hétérochrone avec les centres).

7. Les deux sortes de fibres, motrices et sensibles, contenues dans le nerf sciatique de grenouille, réagissent de façon très différente à l'action des anesthésiques locaux étudiés. Tandis que le chlorhydrate de cocaïne présente une activité 15 fois plus grande sur le nerf sensitif que sur le nerf moteur, le chlorhydrate et le formiate de pseudococaïne droite, ainsi que le chlorhydrate de stovaïne gauche, sont sensiblement aussi actifs sur l'un que sur l'autre, et les autres corps agissent de façon intermédiaire. Il est donc permis de penser qu'il y a entre ces deux sortes de fibres, sensibles et motrices, plus qu'une différence anatomique. La différence est vraisemblablement d'ordre chimique. Et si l'on tient compte du fait que les deux sortes de fibres réagissent différemment aux isomères optiques de la stovaïne, on est amené à penser que la différence peut être d'ordre physico-chimique. Pourtant le fait que les fibres sensibles ont été essayées en liaison avec les centres, alors que les fibres motrices ont été essayées après séparation des centres, oblige à envisager une différence possible d'ordre physiologique.

8. Les deux sels de pseudococaïne droite, chlorhydrate et formiate, présentent sensiblement le même pouvoir anesthésique. Le formiate est pourtant formé avec un acide théoriquement plus faible que le chlorhydrate ; il serait donc plus facilement hydrolysé. J'ai rapproché cette similitude d'activité du fait que les deux solutions présentent des pH assez voisins et que ces deux pH sont en outre plus petits que 7.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
H. ROGER

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY

INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES

1. ABELIN (J.). Über die lokalanæsthetischen und narkotischen Wirkungen des Phenylethylamins und einiger seiner Derivate. — *Biochem. Zeitschr.*, t. 144, p. 458, 1923.
2. ADAMS (R.), RIDEAL (E. K.), BURNETT (W. B.), JENKINS (R. L.), DREGER (E. E.). Chemical constitution, physiological action and physical properties in a series of alkylparaaminobenzoates. — *Jour. Am. Chem. Soc.*, t. 48, p. 1758, 1926.
3. ADDUCCO (V.). Sur l'existence et sur la nature du centre respiratoire bulbaire. — *Arch. ital. de Biol.*, t. 13, p. 89, 1890.
4. ADDUCCO (V.) et MOSO (U.). *Giorn. d. R. Acc. di Med.*, nos 1 et 2, 1886, d'après POULSSON, dans HEFFTER : *Handbuch der experimentelle Pharmakologie*, t. 2, p. 103, 1920.
5. AKIL-MOUKTAR. De l'action des alcaloïdes de l'opium sur les terminaisons nerveuses sensitives cutanées. — *C. r. Soc. Biol.*, t. 61, p. 1, 1909.
6. ALBERTONI (P.). Action de la cocaïne sur la contractilité du protoplasma. — *Arch. ital. de Biol.*, t. 15, p. 1, 1891.
7. ALMEIDA (MIGUEL OZORIO DE). Sur la section physiologique des nerfs par la novocaïne. — *Arch. int. Pharm. et Thér.*, t. 26, p. 329, 1922.
8. ALMEIDA (MIGUEL OZORIO DE). Sur la théorie de l'excitation électrique des nerfs et des muscles. — *An. de Physio. et Physico.Chim. Biol.*, t. 3, p. 174, 1927.
9. ALMS. *Arch. f. Anat. u. Physio.*, 1888, d'après POULSSON dans HEFFTER : *Handbuch der experimentelle Pharmakologie*, t. 2, p. 103, 1920.
10. AMERSBACH (K.). *Zeitschr. f. Hals. Nas. u. Ohrenheilk.*, t. 9, p. 464, 1925, d'après POULSSON dans *Handb. d. exp. Pharm.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
11. ANREP (B. V.). Ueber die physiologische Wirkung des Cocaïn. — *Arch. f. ges. Physiol.*, t. 21, p. 38, 1880.
12. ANREP (B. V.) et BERTHOLD. *Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften*, t. 23, p. 146, 1885, d'après POULSSON dans *Handb. d. exp. Pharm.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
13. ARLOING (M.). Note sur quelques points de l'action physiologique de la cocaïne. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 37, p. 15, 1885 M.
14. ASCHENBRAND. *Deuts. med. Woch.*, n° 50, 1883, d'après POULSSON dans HEFFTER : *Handb. d. exp. Pharmak.*, t. 2, p. 103, 1920.
15. BAGLIONI (S.) et PILOTTI (G.). Action de la stovaine sur les fibres nerveuses. — *Arch. ital. de Biol.*, t. 56, p. 330, 1912.
16. BALDI (D.). Sur le mécanisme d'action de la cocaïne et sur l'excitabilité de la moelle épinière. — *Arch. ital. de Biol.*, t. 11, p. 70, 1889.
17. BATELLI. *Arch. di farmac. e therap.*, 1896, d'après POULSSON, dans *Handb. d. exp. Pharmak.*, de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
18. BAYLISS (W. M.). Principles of general physiology, 4^e éd., 1924. Longmans, Green, and Co
19. BAYLISS (W. M.) et STARLING (E. H.). *Journ. of Physiol.*, t. 24, p. 99, 1899, d'après POULSSON dans *Handb. d. exp. Pharmak.*, de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.

- 19'. BERGER (E.). Remarques sur l'action physiologique de la cocaïne. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 45, p. 63, 1893.
20. BERTHOLD. *Zentralbl. f. d. med. Wissenschaften*, t. 23, p. 293, 1885, d'après POULSSON dans *Handb. d. exp. Pharmak.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
21. BERT (P.). Note sur l'action de la cocaïne sur la peau. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 37, p. 31, 1885.
22. BIBERFELD. Dans BRAUN : *Deutsch. med. Woch.*, t. 31, p. 1667, 1905.
23. BIER (A.). Versuche über cocainisirung des Rückenmarke. — *Deuts Zeitschr. f. Chir.*, t. 51, p. 361, 1899.
24. BIEDERMANN. *Elektrophysiologie*, vol. II.
25. BJÖRKMAN (S.), WIBERG (G.) et SANTESSON (C. G.). Vergleichende Versuche über die Wirkung von kokain und d. ϕ kokain (psikain). — *Skandin. Archiv. f. Physiol.*, t. 47, p. 145, 1926.
- 25'. BÆMINGHAUS (H.) et KOCHMANN (M.). Über quantitative Unterschiede in der Wirkung der Lokalanästhetika auf sensible und motorische Nerven. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 141, p. 237, 1929.
26. BONAR (M. L.) et SOLIMANN (T.). The effects of some new local anesthetics (paraaminobenzoyldiethylaminobutylaminoéthanol and propanol, and diéthylaminopropyldiphenylaminocarinol). — *J. Pharm. a. exp. Ther.*, t. 18, p. 467, 1921.
27. BORUTTAU (H.). Ueber temporäre Modificationen der elektrotonischem strome des Nerven. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 68, p. 351, 1897.
28. BOURGUIGNON (G.). La chronaxie chez l'homme. Etude de physiologie générale des systèmes neuromusculaires et des systèmes sensitifs. — *Thèse de sciences*. Masson. Paris, 1923.
29. BRAUN (H.). Ueber die Bedeutung des Adrenalins für die Chirurgie, besonders für die Lokalanästhesie. — *Münch. med. Woch.*, t. 50, p. 352, 1903.
30. BRAUN (H.). Ueber einige neue örtliche Anaesthetica (Stovain, Alypin, Novocain). — *Deutsch. med. Woch.*, t. 31, p. 1667, 1905.
31. BRAUN (H.). Die lokalanästhesie, ihre wissenschaftlichen Grundlagen und praktische Anwendung. Leipzig, 1907. — Die örtliche Betäubung, 7 Aufl. Leipzig, Ambrosius Barth, 1925.
32. BRAUN (H.). Ueber den Einfluss der Vitalität der gewebe auf die örtlichen und allgemeinen Giftwirkungen lokalanästhesierender Mittel und über die Bedeutung des Adrenalins für die Lokalanästhesie. — *Arch. f. Klin. Chir.*, t. 69, p. 541, 1903.
33. BRAUN (H.). Tutocain, ein neues mittel zur örtlichen Betaubung. — *Klin. Woch.*, t. 3, p. 730, 1924.
34. BRAUN (J. V.). Untersuchungen in der Reihe des Tropins und Kokains. — *Ber. d. deutsc. Pharm. Gesells.*, t. 30, p. 295, 1920.
35. BULSON (A. E.). Butyn a new synthetic local anesthetic. Report concerning clinical use. — *Jour. Am. Med. Assoc.*, t. 78, p. 343, 1922.
36. BURGI (E.). Die Wirkung von Narcotica-Kombinationen. — *Deuts. med. Woch.*, t. 36, pp. 20 et 62, 1910.
37. BURRIDGE. Experiments with cocaïne. — *Arch. int. pharm. et thér.*, t. 26, p. 115, 1921.
38. CANO (J. M.) et RANEDO (J.). Influencia que en las propiedades anestésicas de los esteres de amino-alcoholes tiene el radical acido. — *An. soc. esp. de Física y Química*, t. 18, p. 184, 1920.
39. CARBONARO (G.). Sur un stéréoisomère de la cocaïne : la pseudococaïne dextrogyre (psicaïne). — *Arch. int. Pharm. et Thér.*, t. 33, p. 208, 1927.
40. CARDOT (H.). — Les actions polaires dans l'excitation galvanique du nerf moteur et du muscle. — *Thèse Fac. Sc.*, Paris, 1912, 193 p. — *Ann. Sc. nat. Zoologie*, 9^e série, t. 27, 1912.

41. CARDOT (H.). La mesure précise des temps très courts en physiologie. — *La Nature*, t. 41, p. 290, 1913. Procédé nouveau d'électro-diagnostic : le chronaximètre. — *La Nature*, t. 45, p. 171, 1917.
42. CARDOT (H.) et LAUGIER (H.). Le réflexe linguo-maxillaire. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 86, p. 529, 1922. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 174, p. 1368, 1922.
43. CARDOT (H.) et LAUGIER (H.). Anesthésie et réflexe linguo-maxillaire. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 87, p. 215, 1922.
44. CARDOT (H.) et LAUGIER (H.). Contribution à l'étude de l'excitabilité réflexe : le réflexe linguo-maxillaire, ses caractéristiques, l'excitabilité de l'arc réflexe. — *Arch. int. Physio.*, t. 21, p. 295, 1923.
45. CARDOT (H.), CHERBULIEZ (A.), LAUGIER (H.). Variations périodiques de l'excitabilité de l'arc réflexe linguo-maxillaire en fonction de l'activité du centre respiratoire. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 88, p. 1088, 1923.
46. CARDOT (H.) et RÉGNIER (J.). Contribution à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne. Action sur la chronaxie du nerf moteur. — *Bul. Sc. pharm.*, t. 33, p. 10, 1926.
47. CARDOT (H.) et RÉGNIER (J.). Action du chlorhydrate de cocaïne sur le tronc nerveux : Modification des paramètres de l'excitabilité des fibres sensibles. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 95, p. 1247, 1926. Contributions à l'étude pharmacologique du chlorhydrate de cocaïne : action sur la chronaxie du nerf sensitif. — *Journ. Physio. et Path. gén.*, t. 25, p. 37, 1927.
48. CHAPUT. La stovaine, anesthésique local. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 56, p. 770, 1904. Valeur de la stovaine comparée à la cocaïne. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 56, p. 772, 1904.
49. CHARPENTIER (A.). Action locale du chlorhydrate de cocaïne sur les fonctions cérébrales. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 36, p. 759, 1884.
- 49'. CHARPENTIER (A.). Action de la cocaïne et d'autres alcaloïdes sur certains infusoires à chlorophylle. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 37, p. 183, 1885.
50. CHEVALIER (J.) et CHERBULIEZ (A.). Chloralose et parachloralose, leur action sur le système nerveux bulbo-médullaire. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 76, p. 642, 1924.
51. CLOSSON. *Journ. Mich. State Med. Soc.*, t. 13, p. 587, 1914, d'après SOLL-MANN (T.), *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, t. 10, p. 379, 1918.
52. CORNING (L.). Spinal anaesthesia and local medication of the cord. — *The New-York med. Journ.*, t. 42, p. 483, 1885.
53. CORRADO (A.). Azione della psicaïna sull'occhio. — *Arch. int. Pharm. et Thér.*, t. 34, p. 180, 1928.
54. COUPARD et BORDEREAU. D'après LABORDE. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 36, p. 633, 1884.
55. COUSY (R.). Les variations bathmotropes du cœur durant l'anesthésie à la cocaïne. — *Arch. int. de Physiol.*, t. 22, p. 363, 1924.
- 55'. DALPHIN. Thèse de Lyon, 1885, d'après PACHON et MOULINIER. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 50, p. 566, 1898.
56. DANILOWSKY (B.). Die physiologischen Fernwirkungen der Elektrizität, 1902.
57. DASTRE (A.). *Rev. sc. méd.*, t. 40, p. 682, 1892, d'après PACHON et MOULINIER (R.). — *C. r. Soc. Bio.*, t. 50, p. 566, 1898.
58. DASTRE (A.). Cocaïne, dans *Diction. Physiol.*, de CH. RICHET, t. 4, p. 1, 1900.
59. DELBOSC (C.). De la cocaïne. — *Travail du lab. de CH. RICHET*, t. 2, p. 529.
60. DÉRIAUD (R.) et LAUGIER (H.). Action comparée du chlorhydrate de cocaïne et de la syncaïne sur l'excitabilité. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 85, p. 324, 1921.

61. DIXON (W. E.). The selective action of cocaine on nerve fibers. — *Journ. of Physiol.*, t. 32, p. 87, 1904.
62. DIXON (W. E.). Practical pharmacology. — Un vol. 88 p., Cambridge, 1920.
63. DONALSON (H.). D'après DASTRE : Cocaine, *Dict. Physiol. Ch. RICHET*, t. 4, p. 1, 1909.
64. DU BOIS-REYMOND. Untersuchungen über thierische Elektrizität. — Vol. 1. Berlin 1848. — Gesammelte Abhandlungen zur allgemeinen Muskel und Nervenphysik. Leipzig, 1875.
65. DURDUFI. D'après POULSSON, dans *Handb. d. exp. Pharmak.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
66. ENGELMANN (U.). Beiträge zur allgemeinen Muskel und Nervenphysiologie. — *Pflüger's Arch. f. Physiol.*, t. 3, p. 403, 1870.
67. ESCH (P.). Experimentelle Untersuchungen über die Bedeutung des wirksamen Bestandteils der Nebennieren in Verbindung mit Lokalanästhetics. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 64, p. 84, 1911.
- 67'. FAUVEL et COUPARD. D'après LABORDE. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 36, p. 631, 1884.
68. FEINBERG. *Berl. Klin. Woch.*, p. 52, 1886, d'après POULSSON dans *Handb. d. exp. Pharmak.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
69. FÉRÉ (Ch.). Douleur et fatigue. — *C. r. Soc. Biol.*, t. 59, p. 12, 1905. Note sur l'état de la motilité dans l'anesthésie locale. Expériences sur l'alypine. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 60, p. 620, 1906.
70. FICK. Beiträge zur vergleichenden Physiologie der irritablen Substanzen. Braunschweig. 1863. Untersuchungen über elektrische Nervenreizung. Braunschweig 1864.
71. FILEHNE. D'après KOCHMAN et BÖHMINGHAUS, *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 133, p. 121, 1928.
72. FISCHER (G.). Studien zur Hämolyse. — *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 134, p. 45, 1910.
73. FOURNEAU (E.) et RIBAS (I.). Stéréoisomérisation et action anesthésique locale. Séparation du diméthylaminodiméthyléthylcarbinol en ses isomères optiques et préparation des deux stovaines actives. — *Bul. sc. pharm.*, t. 30, p. 273, 1928.
74. FRANKEL (S.). Die Arzneimittelsynthese. Un vol., Julius Springer, Berlin, 1927.
75. FRANÇOIS-FRANK. Action paralysante locale de la cocaine sur les nerfs et les centres nerveux. — *Arch. de Physiol.*, t. 5, p. 562, 1892.
76. FREUND. *Wien. med. Woch.*, n° 5, 1885, d'après POULSSON dans *Handb. d. exper. Pharmak.*, de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
77. FREUNDLICH. D'après DOGNON : *Précis de Physico-Chimie biologique et médicale*, p. 196, 1^{re} éd., 1929. Masson, Paris.
78. FREY (M. v.). Untersuchungen über die Sinnesfunktion der menschlichen Haut. — *Abhand. der math. Klasse d. Kgl. sächs. ges. d. Wissensch.*, Leipzig, t. 46, p. 185, 1894, et t. 47, p. 166, 1895.
79. FREY et KIESOW. Ueber die Function der Tastkörperchen. — *Zeitschr. f. Psychologie u. Physiologie der Sinnesorgane*, t. 20, p. 126, 1899.
80. FROMHERZ (K.). Ein Beitrag zur Differenzierung [der lokalanästhetischen Wirkungsarten und zur Frage der Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und physiologischer Wirkung. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 76, p. 257, 1914.
81. FROMHERZ (K.). Ueber die Wirkung verschiedenen Gruppen der Lokalanästhetica im Lichte verschiedener Untersuchungsmethoden. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 93, p. 34, 1922.
82. FUHNER (H.). Nachweis und Bestimmung Von Giften auf biologische

- Wege, dans *Handb. der biolog. Arbeitsmethoden* de ABDERHALDEN. Urban et Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1922.
83. FULTON (J. F.). Studies on neuro-muscular transmission. I The action of novocaïne on nuclei. — *Amer. Journ. of Physiol.*, t. 57, p. 153, 1921.
 84. GEBB (H.). Ueber Novocaïn und seine anästhesirende Wirkung am Auge. — *Arch. f. Augenheilkunde*, t. 55, p. 122, 1906.
 85. GEHSE (U.). Ueber den Wert des Kaliumsulfat und Karbolsäurezusatzes bei der Oberflächenanästhesie mit Novokain und Kokain. — *Deuts. med. Woch.*, t. 50, p. 200, 1924.
 86. GOLDSCHIEDER (A.). Zur Dualität des Temperatursinns. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 39, p. 115, 1886; *Monatsh. f. prakt. Dermat.*, t. 5, p. 2, 1886.
 87. GOLDSCHMIDT (R.) et PRIBRAM (E.). Studien über die hämolysirende Eigenschaft der Blutsera. I Wirkung der Narcotica und Alkaloïde auf das Complement. — *Zeitschr. f. exp. Path. u. Thér.*, t. 6, p. 211, 1909.
 88. GOTCH. The submaximal electrical response of nerve to a single stimulus. — *Journ. of Phys.*, t. 28, p. 395, 1902.
 89. GOTTLIEB. Pharmakologische Untersuchungen über die stereoisomerie der Kokaïne. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 97, p. 113, 1923.
 90. GRADENWITZ. *Med. Dissertation*. Breslau, 1898.
 91. GRAF (H.). Ueber die Beziehungen zwischen chemischer Konstitution und lokalanästhesierender Wirkung bei N. alkylierten Leuzinolestern der p. aminobenzoësäure. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 99, p. 315, 1923.
 92. GRASSET. La Cocaïne; ses actions physiologiques, ses antagonistes et ses synergiques. — *Semaine médicale*, t. 5, p. 271, 1885.
 93. GRIMALDI (A. BUSCEMI). Contributo allo studio sperimentale della rachianesthesia. Esperienze sulla rachianesthesia da alipina, novocaïne, tropacocaïne. — *Arch. int. Pharm. et Thér.*, t. 24, p. 395, 1914-1918.
 94. GROS (O.). Ueber Narkotika und Lokalanästhetika. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 62, p. 380, 1910; *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 63, p. 80, 1910; *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 64, p. 126, 1912; *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 67, p. 132, 1912.
 95. GROS (O.). Ueber eine Methode die anästhesierende Wirkung der Lokalanästhetika zu steigern. — *Münch. med. Woch.*, t. 57, p. 2042, 1910.
 - 95'. GROS (O.). Die Lokalanästhesie und die Lokalanästhetica. — *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* 9 Bd. Allgemeine physiologie der Nerven und des Zentralnervensystems. p. 433, 1929. Julius Springer, Berlin.
 96. GROS (O.) et HARTUNG (C.). Ueber Narkotika und Lokalanästhetika. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 64, p. 67, 1911.
 97. GRUENHAGEN (A.). Versuche über intermittierende Nervenreizung. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 6, p. 180, 1876.
 98. GRUTZNER. Ueber die Reizwirkungen der Stohrer'schen Maschine auf Nerve und Muskel. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 41, p. 256, 1881.
 99. HABERLANDT (L.). Ueber das Gaswechsel des markhalkigen Nerven. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 141, p. 419, 1911.
 100. HARTEL. *Die Lokalanästhesie*. 2 Aufl. Stuttgart, 1920.
 101. HECKEL (H.), ADAM (R.). Cyclic alkamine esters of para-aminobenzoïc acid II. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 49, p. 1303, 1927.
 102. HEFFTER (A.). Article de POULSSON sur les anesthésiques locaux: Die cocaïn gruppe. — *Handbuch der exper. Pharmak.*, t. 2, p. 103, 1920, Julius Springer.

103. HEINZE. Experimentelle Untersuchungen über Infiltrationsanästhesie. — *Virchows arch. f. path. Anat. u. Physiol.*, t. 153, p. 466, 1898.
104. HEUBNER. D'après RHODE. *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 91, p. 173, 1921.
105. HERMANN (L.). Beiträge zur Kenntniss des electrischen Geschmacks. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 49, p. 519, 1891.
106. HIRSCH (C.). Tutokain als oberflächenanästhetikum. — *Deut. med. Wochenschr.*, t. 50, p. 1540, 1924.
107. HIRSCHFELDER, LUNDHOLM et NORRGAARD. The local anæsthetic actions of saligenin and others phenylcarbinols. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 15, p. 261, 1920.
108. HJORT (A. M.) et EAGAN. Benzylcarbinol: a local anesthetic. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 14, p. 211, 1920.
109. HJORT (A. M.) et KAUFMANN (C. E.). The local anesthetic properties of phenylmethylcarbinol. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 15, p. 129, 1920.
110. HOFFMANN (A.D.) et KOCHMANN (M.). Untersuchungen über die Kombination der Lokalanästhetica mit Kaliumsulfat, nebst Angabe einer einfachen Werthbestimmungsmethode der Lokalanästhetica. — *Deuts. med. Woch.*, t. 48, p. 2264, 1912; *Beitr. z. Klin. Chir.*, t. 91, p. 489, 1914.
111. HOFFMANN (A.D.). Kombinationen aus der Gruppe der Lokalanästhetica mit kalium sulfat. — *Deut. med. Woch.*, t. 40, p. 1798, 1914.
112. HOFFMANN (F.) et BUNZEL (R.). *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 66, p. 215, 1897.
113. HONTI (G.). Ueber die Anwendung der neuen Anesthetica, Psicaïn. u. s. w. — *Klin. Monatsh. f. Augen.*, t. 75, p. 404, 1925.
114. IMPENS. Ueber Lokalanästhesie. — *Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys.*, t. 110, p. 21-87, 1905; *Deuts. Med. Woch.*, t. 31, p. 1154, 1905.
115. ISSEKUTZ. Ueber den Synergismus der Lokalanästhetika. — *Pflüger's Arch. f. d. ges. Phys.*, t. 145, p. 448, 1912.
116. JENSEN (H. H.). An experimental study of certain benzylcompounds with especial attention to the importance of substitution in the benzyl-nucleus and the significance of the side chains. — *Journ. Pharm. a exper. Ther.*, t. 26, p. 123, 1926.
117. JENSEN (H. H.) et HIRSCHFELDER (A. D.). Studies upon the local anesthetic and antispasmodic actions of some ethers and esters of saligenin. — *Journ. Pharm. a exper. Ther.*, t. 24, p. 423, 1925.
118. KAMENZOVE (Z.). Recherches sur la comparaison entre l'action cardiovasculaire de la cocaïne et celle de la stovaine. — *Arch. int. Pharm. et Thér.*, t. 21, p. 5, 1911.
119. KAMM (O.L.). The relationship between chemical constitution and physiological action in local anesthetics. — *Journ. Amer. Chem. Soc.*, t. 42, p. 1030, 1920.
120. KEITH-LUCAS. On the gradation of activity in a skeletal muscle-fibre. — *Jour. of Physio.*, t. 33, p. 125, 1905-06.
- 120'. KEITH-LUCAS. The « all or none » contraction of the amphibian skeletal muscle-fibre. — *Journ. of Physio.*, t. 38, p. 113, 1909.
121. KIESOW. *Wundt Philosoph. Studien*, t. 9, p. 510, 1894, d'après HEFFTER: *Handb. d. exp. Pharm.*, t. 2, p. 103, 1920.
122. KING. D'après GOTTLIEB: *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 97, p. 113, 1923.
123. KOBERT. Ueber den Einfluss verschiedener pharmakologischer Agentien auf die Muskelsubstanz. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 15, p. 22, 1882.
124. KOCHMANN (M.). Wirkung des cocaïns auf das Froschherz und seine

- Gewöhnung an das Gift. — *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 190, p. 158, 1921.
125. KOCHMANN (M.). Zur Pharmakologie der örtlichen Betäubung (unter Berücksichtigung der neueren Lokalanästhetika). — *Deut. med. Woch.*, t. 40, p. 1690, 1926.
 126. KOCHMANN (M.) u. BÖHMINGHAUS (II.). Methode zur Prüfung lokalanästhetischer Wirkungen am sensiblen Nervenstamm des Frosches. — *Arch. f. exper. Path. u. Phar.*, t. 133, p. 121, 1928.
 127. KOCHMANN (M.) u. DÆLS. Wirkung des kokaïns auf das Warmblüterherz unter besonderer Berücksichtigung der Extrasystole. — *Arch. int. de Pharmac. et Ther.*, t. 18, p. 41, 1908.
 128. KOCHMANN (M.) u. HURTZ. Ueber die lokalanästhetische Wirkung der Opiumalkaloïde. — *Arch. f. exper. Path. u. Phar.*, t. 96, p. 372, 1923.
 - 128'. KOCHMANN (H.) et LYDING (H.). Wirkung der Lokalanästhetika auf sensible und motorische Nerven in gepufferten Lösungen. — *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 141, p. 246, 1929.
 129. KOCHS. *Zentrabl. f. Klin. Med.*, t. 7, p. 793, 1886, d'après POULSSON, dans HEFFTER: *Handb. d. exp. Pharmak.*, t. 2, p. 103, 1920.
 130. KÖPPE (H.). Ueber das Lackfarbenwerden der rothen Blutscheiben. — *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 99, p. 33, 1903.
 131. KOLLER (K.). Ueber die verwendung des Cocaïn zur anesthesierung des Auges. — *Wien. med. Woch.*, p. 1276, 1884.
 132. KOPACZEWSKI (M. W.). La tension superficielle en biologie. — *Arch. de Phys. biol.*, t. 1, p. 145, 1921.
 133. KORENTSCHEWSKY. Vergleichende pharmakologische Untersuchungen über die Wirkung von Giften auf einzellige Organismen. — *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 49, p. 7, 1903.
 134. KREY (OTTO). Psicaïn als anæstheticum in der Augenheilkunde. — *Klin. Monatsh. f. Augenh.*, t. 75, p. 399, 1925.
 135. KRUCHMANN (F.). Ueber die Sensibilität der Hornhaut. — *Arch. f. Ophtal.*, t. 41, p. 21, 1895.
 136. KUBOTA (SEIKO). On the pharmacological action of allocain S (a new local anesthetic). — *Journ. Pharm. a exper. Ther.*, t. 12, p. 361, 1919.
 137. KUBOTA (S.) et MACHT (D. I.). — Concerning the action of local anesthetics on striated muscle. — *Journ. Pharm. a exper. Ther.*, t. 13, p. 31, 1919.
 138. KURODA. On the action of cocaïne. — *Journ. Pharm. a exper. Ther.*, t. 7, p. 423, 1915.
 139. LABORDE. Note préliminaire sur l'action physiologique de la cocaïne. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 36, p. 634, 1884. Cocaïne et ses sels. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 36, p. 645 et p. 747, 1884.
 140. LACHE (FR.). Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung einiger Lokalanästhetika auf Herz und Darm. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 110, p. 142, 1925.
 141. LANGLEY (N. J.) et DICKINSON. *Journ. of Physio.*, t. 11, p. 509, 1890, d'après POULSSON, *Handb. d. exp. Pharmak.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
 142. LANGLEY (N. J.) et MAGNUS. Intestinal movements. — *Journ. of Physio.*, t. 33, p. 34, 1905-1906.
 143. LAPICQUE (L.). Définition expérimentale de l'excitabilité. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 67, p. 280, 1909. Principe pour une théorie du fonctionnement nerveux élémentaire. — *Rev. gén. des Sc.*, 15 février, 1910.
 144. LAPICQUE (L.). La chronaxie en théorie et dans la pratique médicale. — *Presse Med.*, n° 74, 16 sept., 1925. L'excitabilité en fonction du temps. — 1 vol., 371 p., 1926, Presses universitaires de France.

145. LAPICQUE (L.). Sur la résistance du circuit dans les mesures d'excitabilité. Dispositif de circuit pour les décharges de condensateurs. — *Jour. Physiol. et Path. géné.*, t. 9, p. 42, 1911.
146. LAPICQUE (L.). Dispositif pour les excitations rythmiques par décharges de condensateurs. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 71, p. 727, 1911.
147. LAPICQUE (L.). Excitabilité des nerfs itératifs. Théorie de leur fonctionnement. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 155, p. 70, 1912.
148. LAPICQUE (L.). Mesure de l'excitabilité réflexe. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 72, p. 871, 1912.
149. LAPICQUE (L. et M.). Action locale de la strychnine sur le nerf ; Hétérochronisme non curarisant ; poisons pseudocurarisants. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 74, p. 1012, 1913.
150. LAPICQUE (L.) et LEGENDRE (R.). Relation entre le diamètre des fibres nerveuses et leur rapidité fonctionnelle. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 157, p. 1163, 1913.
151. LAPICQUE (L.) et GAUDOU (G.). Réducteur de potentiel spécial pour la mesure de la chronaxie. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 91, p. 265, 1924.
152. LAPICQUE (L. et M.). Modification des chronaxies motrices périphériques par les centres nerveux supérieurs. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 99, p. 1390, 1928. La chronaxie de subordination, sa régulation réflexe. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 99, p. 1947, 1928.
153. LAPICQUE (L. et M.) et LEGENDRE (R.). Changement d'excitabilité des nerfs conditionné par une altération de leur gaine de myéline. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 158, p. 803, 1914. Sur les altérations de la gaine de myéline produites par divers poisons nerveux. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 158, p. 1592, 1914. Présentation de photographies microscopiques montrant l'action de la cocaïne sur les fibres nerveuses. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 77, p. 54, 1914.
154. LASSALLE (H.). Sur une méthode d'évaluation de l'excitabilité neuromusculaire. Discussion théorique. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 98, p. 273, 1928.
155. LAUGIER (H.). Chambre à excitation pour l'étude des actions pharmacologiques. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 85, p. 323, 1921.
- 155'. LAUGIER (H.). Die Chronaxie ; Methoden und Technik. — *Hand b. d. biol. Arbeitsmethoden* d'ABDERHALDEN Abt. V. Teil 5-A, p. 719-816, 1929, Urban et Schwarzenberg, Berlin et Vienne.
156. LAUGIER (H.) et LEGENDRE (R.). Novocaïne and curarisation. — *Proceed. Acad. Sc. U. S. A.*, t. 9, p. 21, 1923.
157. LAUNOY (L.). Sur la toxicité du chlorhydrate d'amyléine. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 139, p. 650, 1904.
158. LAUNOY (L.) et BILLON (F.). Sur la toxicité du chlorhydrate d'amyléine. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 138, p. 1360, 1904.
159. LAUNOY (L.) et PERRIER. Sur la contratilité du protoplasma. I. action du chlorhydrate d'amyléine sur le mouvement ciliaire. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 139, p. 162, 1904.
160. LAUNOY (L.) et FUJIMORI (Y.). Documents sur quelques anesthésiques locaux. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 82, p. 732, 1919.
161. LAWEN (A.). Vergleichende Untersuchungen über die örtliche Wirkung von kokaïn, novocaïn, alpin und stovaïn, auf motorische Nervenstämmen. — *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 56, p. 138, 1907.
162. LAWEN (A.). Ueber extraduralanästhesie für chirurgische Operationen. — *Deut. Zeits. Chir.*, t. 108, p. 1, 1911.
163. LEGENDRE (R.). Dispositif pour l'examen microscopique des nerfs vivants ayant leurs connexions anatomiques intactes et leur fonctionnement normal. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 76, p. 265, 1914.
164. LEHR (C.). Versuche mit Psicaïn. — *Wien. vierargtl. Monatsch.*, t. 13, p. 425, 1926.

165. LHOTAK VON LOTH. Ueber den Antagonismus der physiologischen Wirkungen des Strophantins (Thoms) und Cocaini hydrochlorici. — *Arch. int. de Pharmacod.*, t. 19, p. 155, 1909.
166. LOCKE (F. S.). The action of single induction-shocks on motor nerve, with special reference to the Gap. — *Proceedings of the phys. soc.*, March, 16, 1901, p. XXXIX; *Journ. of Physio.*, t. 26, 1900-1901.
167. LÖB (J.) et WASTENEYS (H.). Is narcosis due to asphyxiation? — *Jour. of biol. chem.*, t. 14, p. 517, 1913. Narkose und Stoffverbrauch. — *Biochem. Zeits.*, t. 56, p. 295, 1913.
168. LÖWEN. Ueber die Verwendung des novokains in Natriumbikarbonat-Kochsalzlösungen zur lokalen anästhesie. — *Münch. med. Woch.*, t. 57, p. 2044, 1910.
169. LÖWEN et HEINECKE. Experimentelle Untersuchungen und Klinische Erfahrungen über die Verwertbarkeit von Novokain für die örtliche Anästhesie. — *Deut. Zeits. Chir.*, t. 80, p. 180, 1905.
170. LOPEZ-LOMBA (J.). Poissons réactifs des alcaloïdes. Recherches des conditions optima de réaction, de tension superficielle et de température. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 87, p. 1169, 1922.
171. MACHT (D. I.). On the absorption of lokal anæsthetics through the genito urinary organs. — *Journ. of pharm. a exp. ther.*, t. 16, p. 435, 1920.
172. MACHT (D. I.). A pharmacological and therapeutic study of benzyl alcohol as a local anesthetic. — *Journ. of Pharm. a exp. Ther.*, t. 11, p. 263, 1918.
173. MACHT, JOHNSON, BOLLINGER. Peripheral action of the Opium alkaloids. Effect on the sensory nerve terminals. — *Journ. of Pharm. a exp. Ther.*, t. 8, 1916.
174. MACHT et SANTINI. D'après SOLLMANN (T.). *A manual of Pharmacology*, 1926.
175. MANCA (G.). Influence de la cocaïne sur la résistance des globules rouges du sang. — *Arch. ital. de Biol.*, t. 23, p. 391, 1895.
176. MANSFELD (G.). Narkose und Sauerstoffmangel. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 129, p. 69, 1909.
177. MARINESCO (G.) et STANESCO (M.). L'action des anesthésiques et des narcotiques sur les fibres nerveuses vivantes. — *Réunion biologique de Bucarest*, 2 et 16 mars 1911, *C. r. Soc. Bio.*, t. 70, p. 608, 1911.
178. MARTIN (F. G.), GRACE (C. M.), GUIRE (I. H. Mc.). The influence of drugs on the human sensory threshold. — *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, t. 6, p. 527, 1915.
179. MAUREL (E.). Cocaïne, ses propriétés toxiques et thérapeutiques. — p. 286. Paris, 1865.
180. MERCK (E.). Chlorhydrate de cocaïne. — *Annales de Merck.*, t. 21, p. 87, 1907.
181. MERCK (E.). Psicaïne. — *Annales de Merck*, t. 37, p. 3, 1923.
182. MEYER (H.) et GOTTLIEB (R.). Die experimentelle Pharmakologie als Grundlage der Arzneibehandlung. — 6 Auflage 1925, Urban et Schwarzenberg. Berlin-Wien.
183. MEYER et OVERTON. D'après GROS (O.) et HARTUNG (C.). Ueber Narkotika und Lokalanästhetika. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 64, p. 67, 1911.
184. MOMMSEN. Beitrag zur kenntniss von den Erregbarkeitsveränderungen der Nerven durch verschiedene Einflüsse insbesondere durch Gifte. — *Virchows Archiv.*, t. 83, p. 243, 1881.
185. MORENO Y MAÍZ. Recherches chimiques et physiologiques sur l'Erythroxylum Coca du Pérou et la cocaïne. — *Thèse Doct. Méd.*, Paris 1868.
186. MORGENROTH (S.). Ueber die anästhesierende Wirkung des Anästhesin

- und einiger seiner Derivate. — *Ber. d. deuts. Pharm. Gesells.*, t. 31, p. 76, 1921.
187. MORGENROTH (S.) et GINSBERG (S.). Ueber die Wirkung der Chinaalkaloïde auf die Cornea. — *Berl. Klin. Woch.*, t. 49, p. 2183, 1912. Hornhautanästhesie durch Chinaalkaloïde. — *Berl. Klin. Woch.*, t. 50, p. 343, 1913.
188. MOSO (U.). Sur l'action physiologique de la cocaïne. — *Arch. ital. de Biol.*, t. 8, p. 323, 1887. Action physiologique de la cocaïne et critique expérimentale des travaux publiés sur son mécanisme d'action. — *Arch. ital. de Biol.*, t. 14, p. 247, 1891. Ueber die physiologische Wirkung des cocains. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 23, p. 153, 1887. Ueber die physiologische Wirkung des cocains. — *Pfluegers Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 47, p. 552, 1890.
189. NAGAMACHI ATHUSI. *Acta scolae med. univ. Kioto.*, t. 4, p. 409, 1922.
190. NAGEL (W. A.). Die Sensibilität der Conjunctiva und Cornea des menschlichen Auges. — *Pfluegers Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 59, p. 563, 1895.
191. ODIER (R.). Thèse Genève 1903, d'après POULSSON, dans *Handb. d. exper. Pharm.*, de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
192. OHRWALD. *Skand. Arch. f. Physiol.*, t. 2, p. 1, 1891, d'après POULSSON : *Handb. d. exp. Pharmak.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
193. OSTERMANN (G.). *Arch. di Fisiol.*, t. 1, p. 1, 1890, d'après POULSSON : dans *Handb. d. exp. Pharm.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
194. PACHON (J.) et MOULINIER (R.). De l'action de la cocaïne sur le cœur. — *C. r. Soc. Biol.*, t. 50, p. 566, 1898.
195. PERCY (S. P.). D'après DASTRE : Cocaïne, Dictionnaire de CH. RICHET, t. 4, p. 1, 1900.
- 195'. PERELES und SACHS. *Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 52, p. 526, 1892, d'après BÖHMINGHAUS et KOCHMANN, *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 141, p. 237, 1929.
196. PIQUAND et DREYFUS. Recherches sur quelques anesthésiques locaux. — *Jour. Phys. et Path. gén.*, t. 12, p. 71, 1910.
197. PITTENGER (P. S.). The biologie standardization of local anæsthetics with reference to the effects of sterilization on solutions of cocaine and psicaine. — *Jour. of the Amer. pharm. Assoc.*, t. 10, p. 746, 1921.
198. PORTIER (P.) et LOPEZ LOMBA (J.). Utilisation des poissons de petite taille pour la découverte de faibles quantités de substances toxiques. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 87, p. 1165, 1922.
199. POTOTSKY (C.). Ueber einige Versuche zur Auffindung neuer Lokalanästhetica. — *Arch. int. Pharm. et Thér.*, t. 12, p. 29, 1904.
200. POUCHET (G.). Étude pharmacodynamique de la stovaine. — *Bul. Ac. Méd.*, t. 52, p. 110, 1904.
201. POUCHET (G.). Leçons de Pharmacodynamie, Paris 1900.
202. POULSSON (E.). Beiträge zur Kenntniss der pharmakologischen Gruppe des cocains. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 27, p. 301, 1890.
203. POULSSON (E.). Die Cocaingruppe, dans *Handb. d. exp. Pharmak.* de A. HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920. de Julius Springer.
204. POULSSON (E.) et WEIDEMAN (G.). Ueber allylbenzoylcegonine et benzylbenzoylcegonine. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 105, p. 58, 1925.
205. PRIBRAM (E.). Ueber Beziehungen zwischen chemischer Konstitution, physikalisch-chemischen Eigenschaften und pharmacodynamischen Wirkungen. — *Wien. Klin. Wochenschr.*, t. 21, p. 1078, 1908.
206. PRIBRAM (E.). Zur Frage der Kokainhämolyse. — *Pflüger's Arch. f. d. ges. Physio.*, t. 137, p. 350, 1911.
207. PROTZ (G.). Ueber die Wirkung einiger Anæsthetikachloride und deren

- Mischungen mit Natrium bikarbonat auf die Froshhaut. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 86, p. 238, 1920.
208. QUIGLEY (J. P.) et HIRSCHFELDER (A. D.). A comparison of the action of some secondary and tertiary aromatic alcohols with special reference to local anesthesia. — *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, t. 24, p. 405, 1925.
209. RECKE (F. M.). Vergleichende experimentelle Untersuchungen lokalanästhesierende Mittel. — *Inaug. Diss. Leipzig*, 1903.
210. RECLUS (P.). L'analgésie locale par la stovaine. — *Bul. Acad. Méd.*, t. 52, p. 7, 1904.
211. RECLUS (P.) et ISCH-WALL. La cocaïne en chirurgie. — *Revue de chirurgie*, p. 158, 1889.
- 211'. REGNARD (P.). Sur le résultat de l'immersion d'un poisson dans une solution faible de chlorhydrate de cocaïne. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 37, p. 33, 1885.
212. RÉGNIER (J.). Influence de la concentration des ions H sur un phénomène physiologique : anesthésie de la cornée par le chlorhydrate de cocaïne. — *Thèse Fac. Sciences*, Paris, 1925, 93 p., Brulliard, St-Dizier.
213. RÉGNIER (J.). Mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la cornée par les anesthésiques locaux. Comparaison des pouvoirs anesthésiques de la cocaïne, de la novocaïne et de la stovaine. — *C. R. Ac. Sc.*, t. 177, p. 558, 1923 ; *Bul. Sc. Ph.*, t. 30, p. 580, 1923.
214. RÉGNIER (J.). Mesure de l'activité des anesthésiques locaux. Etude quantitative de l'action du chlorhydrate de cocaïne sur les fibres nerveuses sensitives. — *Bul. Sc. pharm.*, t. 34, p. 641-692, 1927.
215. RÉGNIER (J.). Pouvoir anesthésique de la cocaïne et de quelques-uns de ses succédanés. — *Paris médical*. Juin, 1928.
216. RENTZ (ED.). Ueber die Wirkung der Lokalanästhetika auf die isolierten Blutgefäße des Frosches. — *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 131, p. 357, 1928.
217. RENTZ (ED.) u. AMSLER (C.). Die « potential » oder Phasenwirkungen des Lokalanästhetika am Froschgefäßpräparat. — *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 133, p. 274, 1928.
218. RHODE (H.). Untersuchungen über lokalanästhetische Wirksamkeit bei Antipyreticis, Opiumalkaloiden und Salzen. — *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 91, p. 173, 1921.
219. RHODE (H.). Ueber die gewebsschädigende Wirkung örtlich betäubender Mittel. — *Zeitschr. f. d. ges. exp. Med.*, t. 38, p. 506, 1923.
220. RICHET (CH.). Anesthésiques locaux. — *Dictionnaire de Physiologie* de CH. RICHET, t. 1, p. 543, 1895.
221. RICHARD. Action de la cocaïne sur les Invertébrés. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 100, p. 1409, 1885.
222. RIPPET (A.). Ueber den Einflub der Reaktion auf die Haltbarkeit von Cocaïnlosungen. — *Arch. der Pharmazie*, t. 258, p. 287, 1920.
223. RIZZOLO (A.), CHAUCHARD (A. et B.). Action de la cocaïne sur les centres corticaux. Etude quantitative. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 95, p. 605, 1926.
224. ROGÉE (H.). Ueber Lokalanästhetika. — *Pharm. Centralb. f. Deutschl.*, t. 48, p. 201, 1907.
225. ROTH (G. B.). Pharmacologic studies with cocaïne and novocaïne. — *Journ. Pharmac. a exp. Ther.*, t. 9, p. 352, 1917.
226. RUMBAUR (W.). Psicaïn in der Augenheilkunde. — *Klin. Monatsh. f. Augenh.*, t. 75, p. 474, 1925.
227. RUUTH (L.). Renforcement de l'action analgésique de la cocaïne. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 97, p. 1644, 1927.
228. RYDIN (H.). Recherches expérimentales sur le renforcement par le pyrogallol de l'effet narcotique de la cocaïne sur *Gobius flavescens*. — *C. r.*

- Soc. Bio.*, t. 96, p. 814, 1927. Renforcement par le carbonate d'éthyle de l'effet narcotique de la cocaïne sur *Gobius flavescens*. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 96, p. 816, 1927.
229. SAITO (JUTAKA). Die Resorption örtlich Betäubender Mittel von der Schleimhaut der Harnblase. — *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 102, p. 367, 1924.
230. SALAZAR (L.). Sull'anestesia corneale da psicaïna determinata col procedimento di J. RÉGNIER. — *Arch. int. de Phar. et Thér.*, t. 34, p. 188, 1928.
231. SALLÉ (P.). Sur quelques benzhydrylamine mono et dialcoylées. — *Thèse Doct. univ. (Pharmacie)*. Maretheux imp., Paris, 1925.
232. SANTESSON. Vergleichende Studien ueber die Lokalwirkung von cocaïn und stovaïn auf peripherische Nervenstämmen. — *O. Hammarstens Festschrift*, p. 1-58, 1906.
233. SANTESSON. Ueber die Wirkung von cocaïn und stovaïn auf die Nervenfasern. — *Skandin. Arch. f. Physiol.*, t. 21, p. 35, 1909.
234. SARVONAT et THÉVENON. D'après P. DUHART : De l'anesthésie par la butelline en oto-rhino-laryngologie. — *Thèse Méd. Lyon*, 1923.
235. SATTLER (C. H.). Neuere cocaïnessatzmittel in der Augenheilkunde. — *Zeitschr. f. Augenh.*, t. 56, p. 170, 1925.
236. SCHENKL. — *Wien. med. Press.*, 4. 1885, d'après POULSSON dans *Handb. d. exper. Pharmak.*, de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
237. SCHLEICH (C. L.). Ueber lokale Anästhesie mit Krankenvorstellung. — *Berl. Klin. Wochs.*, t. 28, p. 1202, 1891 ; *Verhandlungen des Deutschen Chirurgen-Kongresses*, 1892. Schmerzlose Operationen. — 5. Aufl. Berlin, 1906.
238. SCHMID (A.). Ueber die Wirkungen von Kombinationen aus der Gruppe der Lokalanästhetica. — *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, t. 14, p. 527, 1913.
239. SCHMITZ (H. L.) et LÖVENHART (A. S.). A study of two series of procaine derivatives with reference to the relationship between their pharmacological action and chemical constitution. — *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, t. 24, p. 159, 1924.
240. SCHMITZ (H. L.) et LÖVENHART (A. S.). A comparative study of the local anesthetic properties of p. aminobenzoyl di-isopropyl aminoéthanol hydrochloride (« Isocaïne »). Cocaine. Procaine and Butyn. — *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, t. 24, p. 167, 1925.
241. SCHÖLER. — D'après POULSSON dans HEFFTER : *Handb. d. exper. Pharmak.*, t. 2, p. 103, 1920. *Centralbl. f. prakt. Augenheilk.*, t. 9, p. 28, 1885.
242. SCHÖRE (L. E.). — *Journ. of Physio.*, t. 13, p. 191, 1892, d'après POULSSON, dans *Handb. d. exp. Pharm.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
243. SCHROFF. — *Wochenbl. d. Zeitschr. d. k. k. ges. d. Ärzte in Wien.*, p. 149, 1862, d'après POULSSON, dans *Handb. d. exp. Pharm.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
244. SHUICHI NIWA. The effect of cocaine hydrochloride on the CO² production of the mixed nerve fiber. — *Journ. of Pharmac. a exp. Ther.*, t. 12, p. 323, 1919.
245. SCHULEMAN (WERNER). Tutocaïn als oberflächen u. infiltrations anæstheticum. — *Klin. Woch.*, t. 16, p. 676, 1924.
246. SCHURMAYER (C. B.). — *Jenaische Zeitschr. f. Naturwissenschaft.*, t. 24, p. 438, 1890, d'après POULSSON dans HEFFTER : *Handb. d. exper. Pharmak.*, t. 2, p. 103, 1920.
247. SCHÜTER (H.). Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung des kokaïn und des novokain. — *Klin. Monatsbl. f. Augenheilkunde*, t. 45, p. 198, 1907.
248. SCHUTZ (E.). Ueber die Einwirkung von Arzneistoffen auf die Magenbewegungen. — *Arch. f. exp. Pata. u. Phar.*, t. 21, p. 341, 1886.

249. SEIFFERT (A.) et ANTHON (W.). Tutokaïn, ein neues Lokalanästhetikum. — *Deuts. med. Woch.*, n° 1, p. 538, 1924.
250. SENTA (S.). Action des antipyrétiques et des alcaloïdes sur la respiration des tissus *in vitro*. — *Arch. intern. de Pharmac.*, t. 18, p. 217, 1908.
251. SETSCHENOW. — *Ann. d. Sc. nat.*, t. 19, p. 109, 1863; *Ztschs. f. rat. Med.*, t. 23, p. 6, 1864; t. 24, p. 292, 1865.
252. SIMON (A.) et SZELOCZEY (J.). Untersuchungen über Kalium und Calcium gehalt der peripheren Nervenfasern. — *Biochem. Zeits.*, t. 193, pp. 393-399, 1928.
253. SINGER (J.). Untersuchungen mit Psicain. — *Klin. m. f. Aug.*, t. 74, p. 788, 1925.
254. SINIGHELLI. Contribution à l'étude de l'action physiologique de la Cocaïne. — *Arch. ital. de Biol.*, t. 7, p. 128, 1886.
255. SOLLMANN (T.). A manual of pharmacology. — 3^e éd., 1926. W. B. Saunders Company. Philadelphie et Londres.
256. SOLLMANN (T.). A laboratory guide in pharmacology. — 1917, W.-B. Saunders Company. Philadelphie et Londres.
257. SOLLMANN (T.). Comparative activity of local anesthetics. I Paralysis of motor nerve fibers. Direct application to the sciatic nerve of the frog. — *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, t. 10, p. 379, 1918.
258. SOLLMANN (T.). II. Paralysis of sensory nerve fibers. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 11, p. 1, 1918.
259. SOLLMANN (T.). III. Anesthesia of frog skin. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 11, p. 9, 1918.
260. SOLLMANN (T.). IV. Anesthesia of rabbit's cornea. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 11, p. 17, 1918.
261. SOLLMANN (T.). V. Anesthesia of the human skin. General Conclusions. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 11, p. 69, 1918.
262. SOLLMANN (T.). VI. Difficultly soluble anesthetics on mucous membranes. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 13, p. 429, 1919.
263. SOLLMANN (T.). The comparative absorability of local anesthetics from the urethra. — *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, t. 11, p. 159, 1918.
264. SOLLMANN (T.). Comparative toxicity of local anesthetics and of antipyrhetics for earthworms. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 14, p. 319, 1920.
265. SOLLMANN (T.). Benzylalcohol: Its anesthetic efficiency for mucous membranes. — *Jour. Pharm. a exp. Ther.*, t. 13, p. 355, 1919.
266. STEIDLE (H.). Ueber lokalanästhetika und antipyrëtika der Thiophenreihe. — *Arch. f. exp. Path. u. Phar.*, t. 120, p. 100, 1927.
267. STORM VAN LEEUWEN (W.). Physiologische Wertbestimmung von Giften und Giftkombinationen an Warmblütern und deren Organen. — *Handb. d. biolog. Arbeitsmeth.*, d'ABDERHALDEN. Urban et Schwarzenberg, Berlin. Vienne, 1923.
268. SYMES (W. L.) et VELEY (V. H.). The effect of some local anesthetics on nerve. — *Proceed. of the Roy. Soc.*, série B., t. 83, p. 421, 1910-11.
269. TAIT (J.) et GUNN (A.). The action of yohimbine on medullated nerve, with special reference to fatigability. — *Quart. Journ. exp. Physiol.*, t. 1, p. 191, 1908.
270. TASHIRO (S.). Carbon dioxide production from nerve fibres when resting and when stimulated; a contribution to the chemical basis of irritability. — *Amer. Journ. of Physiol.*, t. 32, p. 107, 1923.
271. TASHIRO et ADAMS (H. S.). — *Intern. Zeitschr. f. physik. chem. Biol.*, 1. 1914; d'après SHUICHI NIWA: *Journ. of Pharm. a exp. Ther.*, t. 12, p. 323, 1919.
272. THOMS (H.) et RITSERT (K.). Ueber Derivate des Anästhesin. — *Ber. d. Deutsch. pharmaz. Gesellschaft*, t. 31, p. 65, 1921.

273. TOMINAGA (K.) et HAYASHI (I.). Über die Beziehung zwischen chemischer Konstitution und pharmakologischer Wirkung der Lokalanästhetika. 1. Vergleichende Untersuchungen von Novocain, Tutocain, Cocain, und Psicain. — *The Nagoya Jour. of Med. Sc.*, t. 7, 1^{er} octobre 1927.
274. TORSELLINI. Sull' azione anestetica della cocaïna. — *An. di Chim. Med. Farm.*, t. 1, p. 183, 1885.
275. TRAUBE (J.). Theorie der Narkose. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 153, p. 276, 1913; *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 160, p. 501, 1915.
276. TRENDLENBURG. Physiologische und pharmakologische Versuche über die Dünndarm peristaltik. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 81, p. 55, 1917.
277. TREVAN (J. W.) et BOOCK (E.). The relation of hydrogen ion concentration to the action of the local anesthetics. — *Brit. Journ. of exper. path.*, t. 8, p. 307, 1927.
278. TSCHUDI. Peru, Reiseskizzen aus den Jahren 1838-1842; St Gallen 1846, d'après HEFFTER: *Handb. d. exp. Pharmak.*, t. 2, p. 103, 1920.
279. VALENTI. Recherches sur le mécanisme d'action et sur l'absorption de la cocaïne injectée dans le canal rachidien. — *Arch. ital. de Bio.*, t. 39, p. 253, 1903.
280. VALETTE. Sur quelques benzhydrylamines et phénylbenzylméthylamines alcoylées et halogénées. Etude chimique et pharmacodynamique. — *Thèse Doct. Pharmacie*. Paris, A. Davy, 1926.
281. VELEY (V. H.) et WALLER (A. D.). On the comparative action of strovaïne and cocaïne as measured by their Direct Effect upon the contractility of Isolated muscle. — *Proceed. of the Roy. Soc.*, Série B, t. 82, p. 147, 1909-1910.
282. VEREBELLY (T.) et HORWATH (J.). Die Wirkung der localen Anæsthetica auf die Structur der sensiblen Nervenendapparate. — *Arch. int. pharm. et thé.*, t. 4, p. 361, 1898.
283. VERWORN (M.). Narkose. Jena. G. Fischer, 1912.
284. VINCENT (M.). Influence de l'acide combiné sur le pouvoir anesthésique des sels de paraaminobenzoyldiéthylaminoéthanol. — *C. r. Soc. Bio.*, t. 97, p. 1444, 1927.
285. VINCI. Ueber ein neues locales anæstheticum, das Eucaïn. — *Virchows Arch. f. Path. Anat. u. Physio.*, t. 145, p. 13, 1891.
286. VÖGLIN (C.) et LIVINGSTON (A. E.). Benzylalcohol as a spinal anæsthetic. — *Journ. Pharm. a exp. Ther.*, t. 13, p. 513, 1919.
287. VULPIAN. Sur l'action anesthésique du chlorhydrate de cocaïne. — *C. r. Ac. Sc.*, t. 99, p. 836, 1884.
288. WAGNER (W.). Experimentelle Untersuchungen über die Wirkungen der Lokalanästhetica Psicain und Tutocain. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 109, p. 64, 1925.
289. WALLER (A.). The comparative Power of Alcohol, Ether and Chloroform as measured by their action upon Isolated muscle. — *Proceed. o. t. Royal Society*, série B, t. 81, p. 545, 1909.
290. WARBURG (O.). Ueber die oxydationen in lebender Zellen nach Versuchen am Seeigellei. — *Zeitschr. f. physiol. Chem.*, t. 66, p. 305, 1910.
291. WEBER-FECHNER, d'après E. GLEY. *Traité de Physiologie*, p. 968, Bailières. Paris, 1920.
292. WEDENSKY. Die fundamentalen Eigenschaften des Nerven unter Einwirkung einiger Gifte. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 82, p. 134, 1900 et Die Erregung Hemmung u. Narkose. — *Arch. f. d. ges. Physiol.*, t. 100, p. 1, 1903.
293. WEINBERG (E.). Psicain in der Augenheilkunde. — *Med. Klinik.*, t. 21, p. 13, p. 478, 1925.

294. WEILER (L.). Untersuchungen über den Einfluss des Kokaïns auf den Herzmuskel des Frosches und auf eine Art von Muskelstarre nach Wundtetanus. — *Arch. f. exp. Path. u. Pharm.*, t. 80, p. 131, 1917.
295. WICHURA (W.). Pharmakologische Eigenschaften des Eckkaïns und einiger Homotropine. — *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, t. 20, p. 1, 1919.
296. WICKI. Recherches expérimentales sur l'action analgésique locale de quelques médicaments. — *Journ. Physio. et Path. géné.*, t. 15, 1913.
297. WILLSTATTER (R.) et BOMMER (M.). Eine vollständige synthese von r. Ekgonin und von Tropinon. — *J. Liebigs annalen der Chemie*, t. 422, p. 15, 1921.
298. WILLSTATTER (R.), WOLFES (O.), MADER (H.). Synthèse des natürlichen cocaïns. — *J. Liebigs Annalen der Chemie.*, t. 434, p. 111, 1923.
299. WILLSTATTER (R.). Ueber die synthese des Psikains. — *Münchener mediz. Woch.*, t. 71, p. 849, 1924.
300. WINTERSTEIN. Kritik der bisherigen Auffassung. — *Monographie « die Narkose »*. Berlin. J. Springer, 1919.
301. WINTERSTEIN. Beiträge zur Kenntniss der Narkose. — *Biochem. Zeitschr.*, t. 52, p. 143, 1913 ; t. 61, p. 81, 1914 ; t. 70, p. 130, 1915.
302. WITZEL. — *Deuts. Zeitschr. f. Zahnheilk.*, p. 5, 1886 ; d'après POULSSON, dans *Handb. d. exp. Pharmak.* de HEFFTER, t. 2, p. 103, 1920.
303. ZORN (L.). Beiträge zur Pharmakologie der Mischnarkose. II. Combination der Localanæsthetica. — *Zeitschr. f. exp. Path. u. Ther.*, t. 12, p. 529, 1913.
304. ZWAARDEMAKER. — *Fortschritte d. Med.*, t. 7, p. 481, 1889, d'après POULSSON dans HEFFTER : *Handb. d. exp. Pharmak.*, t. 2, p. 103, 1920.
305. YUMIKURA (S.). Osmose einiger Anæsthetika in wässerige und lipoidhaltige Gele. — *Biochem. Zeit.*, t. 157, p. 359, 1925.
-

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
INTRODUCTION	1
CHAPITRE PREMIER. — MÉTHODES DE MESURE DE L'ACTIVITÉ DES ANESTHÉ- SIQUES LOCAUX DÉCRITES PAR LES AUTRES AUTEURS	3
1. <i>Méthodes utilisant des actions pharmacologiques différentes des actions anesthé- siques locales</i>	3
a) Action dépressive générale exercée sur le protoplasme.	3
α. Action dépressive exercée par les anesthésiques locaux sur les êtres mono- cellulaires.	3
β. Action dépressive exercée sur la propriété de s'oxyder du protoplasme végétal.	5
γ. Action sur les hématies.	5
b) Action anesthésique générale produite sur les grenouilles, les têtards et les poissons	6
α. Phénomènes anesthésiques généraux produits sur les grenouilles.	6
β. Phénomènes anesthésiques généraux produits sur les têtards.	7
γ. Phénomènes anesthésiques généraux produits sur les poissons.	8
c) Action dépressive particulière produite sur les muscles, l'intestin et le cœur.	9
α. Action sur la contractilité du muscle.	10
β. Action sur les mouvements de l'intestin.	12
γ. Action sur les mouvements du cœur.	13
2. <i>Méthodes utilisant de véritables actions anesthésiques locales</i>	16
a) Action sur les terminaisons nerveuses de la peau.	17
α. Injections intradermiques sur l'homme.	17
β. Injections intradermiques sur les animaux.	22
γ. Anesthésie de la peau de grenouille par imbibition.	23
b) Action sur les terminaisons nerveuses des muqueuses.	28
α. Anesthésie des muqueuses buccale et nasale.	28
β. Action sur le goût et l'odorat.	30
c) Action sur les terminaisons nerveuses de la cornée.	31
α. Essai des anesthésiques solubles dans l'eau.	31
1. Action sur la cornée des animaux.	31
2. Action sur la cornée humaine.	40
3. Action sur la pupille.	43

	Pages
β. Essai des anesthésiques insolubles dans l'eau	43
d) Action sur les troncs nerveux	44
α. Action sur les nerfs moteurs	46
β. Action sur les nerfs sensitifs	58
e) Anesthésie rachidienne	64
f) Anesthésies chirurgicales	65
g) Phénomènes qui accompagnent la suppression de la conductibilité nerveuse, dans l'action des anesthésiques locaux sur le nerf	67
α. Modifications apparentes produites sur le nerf par action des anesthésiques locaux	67
β. Influence de l'action des anesthésiques locaux sur le dégagement de gaz carbonique produit par le nerf	69
γ. Modifications de la « variation négative » du nerf sous l'influence des anesthésiques locaux	71
δ. Modifications de la teneur en calcium du nerf sous l'influence des anesthésiques locaux	71
CHAPITRE II. — TRAVAUX PERSONNELS. MÉTHODES PROPOSÉES POUR MESURER L'ACTIVITÉ DES ANESTHÉSQUES LOCAUX	72
I. <i>Essai de mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la muqueuse linguale</i>	73
II. <i>Mesure de l'anesthésie produite sur les terminaisons nerveuses de la cornée. Méthode suivie : principe, technique, essais de contrôle, comparaison avec les méthodes utilisées par les autres auteurs.</i>	74
III. <i>Mesure des anesthésies produites sur les troncs nerveux</i>	90
1. Action sur le nerf moteur (sciatique de grenouille)	90
a) Données théoriques sur les mesures d'excitabilité. Rhéobase et chronaxie	93
b) Instrumentation et technique	99
c) Variations de la chronaxie du nerf moteur sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Etude de l'action de solutions de concentrations diverses	104
d) Variabilité de la chronaxie normale des fibres motrices du sciatique de grenouille. Influence de la température pendant l'essai, et de l'âge des animaux	114
e) Variabilité de la sensibilité des animaux à l'action anesthésique locale.	116
f) Essais de titrage de solutions de cocaïne. Limite d'erreur	117
2. Action sur le nerf sensitif (sciatique de grenouille)	119
a) Données théoriques sur la chronaxie du nerf itératif	120
b) Instrumentation et technique	123
c) Variabilité de la chronaxie normale des fibres sensitives du sciatique de grenouille. Influence de la température pendant l'essai, et de l'âge des animaux. Comparaison avec le nerf moteur	125
d) Variations de la chronaxie du nerf sensitif sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Etude de l'action de solutions à différents titres	130
e) Comparaison de l'action du chlorhydrate de cocaïne sur les fibres sensitives à son action sur les fibres motrices	133
f) Essais de titrage des solutions de cocaïne. Limite d'erreur	135

	Pages
3. Action sur un nerf sensitif, non itératif (nerf lingual du chien, voie sensitive du réflexe linguo-maxillaire).	138
a) Réflexe linguo-maxillaire. Travaux de H. Cardot, H. Laugier :	138
b) Variations de la chronaxie du nerf lingual sous l'influence du chlorhydrate de cocaïne. Etude de l'action de solutions à diverses concentrations. Technique.	139
4. Quelques remarques à propos de nos essais sur les nerfs	146
 CHAPITRE III. — APPLICATION DES MÉTHODES PROPOSÉES. VALEURS ANESTHÉSIQUES DES PRINCIPAUX SUCCÉDANÉS DE LA COCAÏNE	
1. Valeurs anesthésiques de la novocaïne	149
a) Etude des anesthésies produites sur la cornée du lapin	149
b) Etude des anesthésies produites sur les fibres motrices du sciatique de grenouille (<i>R. esculenta</i>).	151
c) Etude des anesthésies produites sur les fibres sensibles du sciatique de grenouille (<i>R. esculenta</i>).	151
d) Etude des anesthésies produites sur les fibres sensibles du lingual du chien.	152
e) Comparaison des résultats que nous avons trouvés avec ceux qu'ont obtenus les autres auteurs.	153
2. Valeurs anesthésiques de la stovaïne officinale.	154
3. Valeurs anesthésiques des produits de dédoublement de la stovaïne racémique : stovaïne droite et stovaïne gauche	159
4. Valeurs anesthésiques de la butelline (butyne)	162
5. Valeurs anesthésiques de la tutocaïne.	165
6. Valeurs anesthésiques du chlorhydrate et du formiate de pseudococaïne droite . .	168
Comparaison des valeurs anesthésiques de ces divers corps	174
CONCLUSIONS	183
INDICATIONS BIBLIOGRAPHIQUES	185

